

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 6 月 5 日 (05.06.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/045929 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 263/56, 471/04, 413/04, A61K  
31/437, 31/423, 38/05, 31/5377, A61P 35/00, 43/00

(FURUYA, Shuichi) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県 つくば  
市 春日 1 丁目 7 番地 9-6 0 3 号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12264

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目  
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-  
aka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 11 月 25 日 (25.11.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-359753  
2001 年 11 月 26 日 (26.11.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修  
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

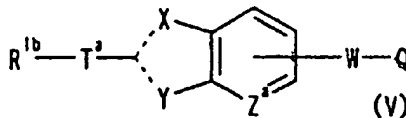
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小田 恒  
夫 (ODA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒567-0895 大阪府 茨  
木市 玉櫛 1 丁目 1 5 番 8 号 Osaka (JP). 今田 岐  
(IMADA, Takashi) [JP/JP]; 〒563-0029 大阪府 池  
田市 五月丘 5-1-3 Osaka (JP). 内藤 健一郎  
(NAITO, Kenichiro) [JP/JP]; 〒562-0045 大阪府 箕面  
市 瀬川 2 丁目 1 1 番 1 7 号 Osaka (JP). 田村 寿哉  
(TAMURA, Toshiya) [JP/JP]; 〒599-8121 大阪府 堺市  
高松 2 3 9 番地 1 号 4 0 3 Osaka (JP). 古矢 修一

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BICYCLIC DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE

(54) 発明の名称: 二環性誘導体、その製造法および用途



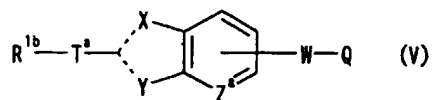
(57) Abstract: A heterocyclic compound represented by the general formula (V) (wherein R<sup>1b</sup> represents substituted C<sub>6-10</sub> aryl, etc.; T<sup>a</sup> represents a single bond, C<sub>1-6</sub> alkyl, -CH<sub>2</sub>O-, etc.; X and Y are the same or different and each represents optionally substituted nitrogen, etc.; the broken lines each indicates a single bond or double bond; Z<sup>a</sup> represents nitrogen or CH; W represents a single bond, oxygen, etc.; and Q represents an optionally substituted C<sub>6-10</sub> aryl or optionally substituted aromatic heterocyclic group) or a salt of the compound. The compound and salt have excellent tyrosin kinase inhibitory activity. Also provided is a medicinal composition containing the heterocyclic compound or salt.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (V)



〔式中、 $R^{1b}$ は置換された $C_{6-10}$ アリール基などを、 $T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基または $-CH_2O-$ など、 $X$ および $Y$ は同一または異なって、置換されていてもよい窒素原子などを、破線は単結合または二重結合を、 $Z^a$ は窒素原子または $CH$ を、 $W$ は単結合または酸素原子などを、 $Q$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩によって、優れたチロシンキナーゼ阻害作用を有する複素環化合物およびそれを含有する医薬組成物を提供する。

## 明細書

## 二環性誘導体、その製造法および用途

## 5. 技術分野

本発明は、受容体型チロシンキナーゼHER 2蛋白質を抑制し、HER 2発現癌細胞の選択的な増殖阻害活性を示す二環性誘導体とその製造法および用途に関する。

## 10 背景技術

- 受容体型チロシンキナーゼHER 2蛋白質 (Human EGF Receptor-2 : 秋山ら、サイエンス 232巻1644-1646ページ、1986年) は、発生の初期には正常組織にも存在するが、成人後には正常組織には存在せず、主として癌細胞にのみ認められる。このため、HER 2蛋白質が高発現している癌の治療に、
- 15 当該細胞の増殖を阻害する目的で、ホモあるいはヘテロ二量体、あるいはホモ多量体のHER 2蛋白質を認識する抗体が使われている。即ち、抗HER 2抗体であるハーセプチン (Herceptin (商標) : 一般名 トラスツズマブ) が、HER 2高発現乳癌の治療に用いられている。

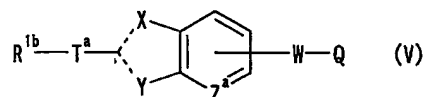
- 受容体型チロシンキナーゼHER 2蛋白質を阻害する抗体は、経口吸収性、投
- 20 与形態、心疾患やアレルギー反応の惹起等の多くの面で問題点が残されている。このため経口投与可能で、繰り返し服用でき、HER 2発現癌細胞の増殖を選択的に抑制できる忍用性の高い阻害薬が強く要望されている。

## 発明の開示

- 25 本発明者らは、鋭意探索した結果、HER 2発現の癌細胞に対して選択性高くその増殖を阻害するものの、HER 2非発現正常細胞の増殖には、ほとんど影響を与えない二環性誘導体を見出した。かつ、これらの化合物は、経口投与可能であり、毒性も極めて低く、HER 2阻害作用を有する医薬として十分満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

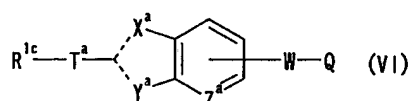
すなわち本発明は、

(1) 一般式 (V)



- [式中、 $R^{1b}$ は置換された $C_{6-10}$ アリール基、置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を、 $X$ および $Y$ は同一または異なって、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、破線は単結合または二重結合を、 $Z^a$ は窒素原子または $CH$ を、 $W$ は単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、 $Q$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩；

(2) 一般式 (VI)

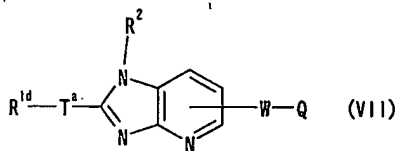


- [式中、 $R^{1c}$ は置換された $C_{6-10}$ アリール基、置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環基を示し、前記置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基の置換基は、ハロゲン原子、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHSO_2R$ 、 $SO_2R$ 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONHR$ 、 $CONH_2$ 、 $CF_3$ 、 $CF_3O$ 、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基および置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基から任意に選ばれる1から5個の基であり、 $R$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基を、 $T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を、 $X^a$ は置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、 $Y^a$ は窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、(ただし、 $X^a$ および $Y^a$ が同一または異なって酸素原子または硫黄原子の場合を除く。)、破線は単結合または二重結合を、 $Z^a$ は窒素原子または $CH$ を、



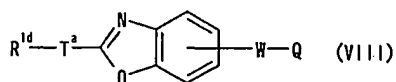
Wは単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、Qは置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩;

- (3) XまたはX<sup>a</sup>が置換されていてもよい窒素原子である前記(1)ないし  
 5 (4)記載の化合物;  
 (4) YまたはY<sup>a</sup>が窒素原子である前記(1)ないし(5)記載の化合物;  
 (5) ZまたはZ<sup>a</sup>が窒素原子である前記(1)ないし(6)記載の化合物;  
 (6) R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>またはR<sup>1c</sup>が置換されたC<sub>6-10</sub>アリール基である前記  
 (1)ないし(7)記載の化合物;  
 10 (7)一般式(VII)



- (式中、R<sup>1d</sup>は置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環基を示し、T<sup>a</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、  
 15 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を、R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を、Wは単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、Qは置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩;

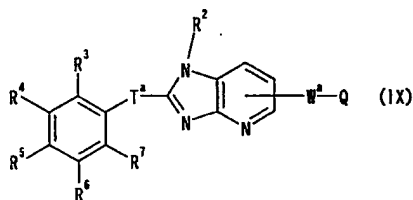
- 20 (8)一般式(VIII)



- (式中、R<sup>1d</sup>は置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環基を示し、T<sup>a</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、  
 25 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を、Wは単結合、酸素原子、窒素原子ま

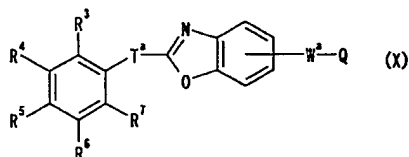
たは硫黄原子を、Qは置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩;

(9) 一般式 (IX)



- 5 [式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、OH、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCOR、NHCONHR、NH SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>R、COOH、COOR、CONHR、CONH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基もしくは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基または隣接する
- 10 基といっしょになって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基を、RはC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基を、T<sup>a</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を、R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を、W<sup>a</sup>は単結合または酸素原子を、Qは置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩;
- 15

(10) 一般式 (X)



- 20 [式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、OH、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCOR、NHCONHR、NH SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>R、COOH、COOR、CONHR、CONH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基もしくは置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基または隣接する

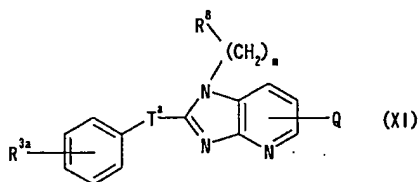
- 基といっしょになって置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基を、 $R$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基を、 $T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を、 $W^a$ は単結合または酸素原子を、
- 5  $Q$ はハロゲン原子、置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。ただし、 $Q$ がハロゲン原子である場合、 $R^4$ または $R^6$ は水素原子ではない。) で表される化合物またはその塩；

(11)  $W^a$ が単結合である前記(9)または(10)記載の化合物またはその塩；

- 10 (12)  $T^a$ および $W^a$ が単結合である前記(9)または(10)記載の化合物またはその塩；

(13)  $R^4$ または $R^6$ が水素原子以外の基である前記(9)または(10)記載の化合物またはその塩；

(14) 一般式(XI)

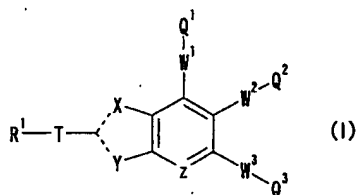


15

- [式中、 $R^{3a}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHCO$ 、 $R$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHSO_2R$ 、 $SO_2R$ 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONHR$ 、 $CONH_2$ 、 $CF_3$ 、 $CF_3O$ 、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基を、 $R$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基を、 $T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を、 $m$ は1から3の整数を、 $R^8$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環基を、 $Q$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す] で表される化合物またはその塩；
- 20
- 25

(15)  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ または $Q$ が置換された $C_{6-10}$ アリール基であり、当該置換された $C_{6-10}$ アリール基の置換基が、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C1-6$ アルキル基およびシアノ基から任意に選ばれる1から5個の基である、前記(1ないし14)記載の化合物またはその塩；

- 5 (16) 前記(1)ないし(15)記載の化合物のプロドラッグ；  
 (17) 前記(1)ないし(16)記載化合物を含有する医薬組成物；  
 (18) 一般式(I)



- 〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $T$ は単結合または置換されていてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $X$ および $Y$ は同一または異なって、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、破線は単結合または二重結合を、

$Z$ は窒素原子または一般式(II)

- 15  $C-W^4-Q^4$  (II)

- で表される基を、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ および $W^4$ は同一または異なって、単結合、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ および $Q^4$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基（ただし、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ および $Q^4$ の少なくとも一つは水素原子ではない）をそれぞれ示す。）で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有するHER2蛋白抑制剤；

- (19) HER2蛋白抑制剤である前記(17)記載の医薬組成物；  
 (20) 癌の予防・治療剤である前記(17)記載の医薬組成物；  
 25 (21) 癌が乳癌、前立腺癌、肺癌または膀胱癌である前記(20)記載の医薬組成物；

(22) 哺乳動物に対して、前記(1)ないし(16)記載の化合物を有効量投与することを特徴とするHER2蛋白を抑制する方法；

(23) 哺乳動物に対して、前記(1)ないし(16)記載の化合物を有効量投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

- 5 (24) HER2蛋白抑制剤を製造するための前記(1)ないし(16)記載の化合物の使用および

(25) 癌の予防・治療剤を製造するための前記(1)ないし(16)記載の化合物の使用などに関する。

さらに本発明は、

- 10 (26) 前記(1)ないし(16)記載の化合物と抗癌剤とを組み合わせるなる医薬；

(27) 前記(1)ないし(16)記載の化合物とキナーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬；

- 15 (28) 前記(1)ないし(16)記載の化合物とホルモン療法剤とを組み合わせるなる医薬；

(29) ホルモン療法剤がLH-RH調節薬である前記(28)記載の医薬；

(30) LH-RH調節薬がLH-RHアゴニストである前記(29)記載の医薬；

- 20 (31) LH-RHアゴニストがリユープロレリンまたはその塩である前記(30)記載の医薬；

(32) 哺乳動物に対して、前記(1)ないし(16)記載の化合物を有効量投与することを特徴とするチロシンキナーゼを阻害する方法；

(33) 哺乳動物に対して、前記(1)ないし(16)記載の化合物の有効量とホルモン療法剤の有効量とを組み合わせる投与することを特徴とする癌の予防・

- 25 治療方法；

(34) ホルモン療法剤がLH-RH調節薬である前記(33)記載の方法；

(35) LH-RH調節薬がLH-RHアゴニストである前記(34)記載の方法；

(36) LH-RHアゴニストがリユープロレリンまたはその塩である前記(3

5) 記載の方法；

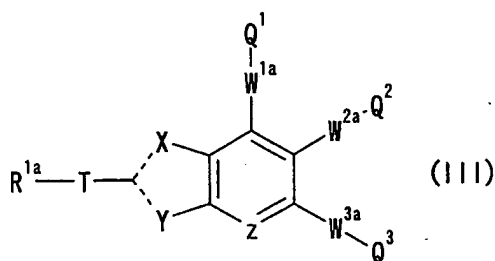
(37) 他の抗癌剤投与後に前記(1)ないし(16)記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

(38) 手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法および／またはレーザー灼熱療法を適用する前に、哺乳動物に対して、前記(1)ないし(16)記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法；

(39) 手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法および／またはレーザー灼熱療法を適用した後に、哺乳動物に対して、前記(1)ないし(16)記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法および

(40) チロシンキナーゼを阻害する剤を製造するための前記(1)ないし(16)記載の化合物の使用

(41) 一般式(III)



〔式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $T$ は単結合または置換されていてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $X$ および $Y$ は同一または異なって、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、破線は単結合または二重結合を、 $Z$ は窒素原子または一般式(IV)

$C-W^{4a}-Q^4$  (IV)

で表される基を、 $W^{1a}$ 、 $W^{2a}$ 、 $W^{3a}$ および $W^{4a}$ は同一または異なって、単結合、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ および $Q^4$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基(ただし、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ および $Q^4$ の少なくとも一つは水素原子ではない)を

それぞれ示す。ただし、1) XおよびYの一方が窒素原子であり他方が酸素原子であり、ZがCHであり、Tが単結合である化合物、2) Tがビニレン基であり、ZがCHであり、 $W^{1a}$ 、 $W^{2a}$ 、 $W^{3a}$ および $W^{4a}$ が単結合であり、 $Q^1$ および $Q^4$ が水素原子であり、 $Q^2$ または $Q^3$ が無置換フェニル基であり、 $R^{1a}$ がビフェニリル基またはN,N-ジフェニル-4-アミノフェニル基である化合物ならびに3) XおよびYが窒素原子であり、T、 $W^{1a}$ 、 $W^{2a}$ 、 $W^{3a}$ および $W^{4a}$ が単結合であり、 $Q^1$ 、 $Q^2$ および $Q^4$ が水素原子であり、 $Q^3$ が4-メチルピペラジニル基である化合物を除く。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有するHER2蛋白抑制剤などに関する。

10

#### 発明の詳細な説明

以下本発明について詳細に説明する。

本明細書中、各式中の各記号の定義は次の通りである。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が用いられ、中でもアリール基等が好ましい。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の $C_{1-10}$ アルキル基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）等が用いられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、

3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が用いられる。

- 5 アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が用いられる。

- 炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が用いられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル等が用いられる。

- 15 「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が用いられる。

- 「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカンジエニル基等が用いられる。

- 炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が用いられ、特に限定されないが、好ましくは $C_{6-22}$ 芳香族炭化水素基、より好ましくは $C_{6-18}$ 芳香族炭化水素基、さらに好ましくは $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素基、さらにより好ましくは $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素基、もっとも好ましくは $C_6$ 芳香族炭化水素基などである。

「芳香族炭化水素基」として具体的に例示すると、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニル、インダセニル、ビフェニレニル、ヘプタレニル、アセナフチレニル等であり、中でも



フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル等が好ましい。

- $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ ,  $Q^4$ ,  $R^{1a}$ で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」の芳香族炭化水素基としては、前記「アリール基」と同様に、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が用いられ、特に限定されないが、好ましくは $C_{6-22}$ 芳香族炭化水素基、より好ましくは $C_{6-18}$ 芳香族炭化水素基、さらに好ましくは $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素基、さらにより好ましくは $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素基、もっとも好ましくは $C_6$ 芳香族炭化水素基などであり、具体的に例示すれば、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニル、インダセニル、ピフェニレニル、ヘプタレニル、アセナフチレニル等であり、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル等が好ましい。

- $Q$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ で示される「置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基」および $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ で示される「置換された $C_{6-10}$ アリール基」の $C_{6-10}$ アリール基としては、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素基であり、より好ましくは $C_6$ 芳香族炭化水素基であり、具体的に例示すれば、例えばフェニル、ペンタレニル、インデニル、ナフチルなどが用いられ、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が好ましい。

- $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ ,  $Q^4$ ,  $R^{1a}$ で示される「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」の脂環式炭化水素基としては、前記炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」と同意義であり、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が用いられ、それぞれ前記の記載に同じ基を用いることができる。

- $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ で示される「置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、 $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ で示される「置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基」および $R$ で示される「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」の $C_{3-8}$ シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が用いられる。

$R^2$ で示される「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」および $R$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル基」の $C_{1-6}$ アルキル基としては、直鎖状又は分枝鎖状の $C_{1-6}$

アルキル基であり、特に限定されないが、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル等が用いられ、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルである。

- 5      $T^a$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{3a}$ で示される「 $C_{1-4}$ アルキル基」および $R^{1c}$ における「置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基」の置換基としての「 $C_{1-4}$ アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状の $C_{1-4}$ アルキル基であり、特に限定されないが、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が用いられ、  
10   好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルである。

- $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{3a}$ で示される「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」および $R^{1c}$ における「置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基」の置換基としての「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」としては、直鎖状又は分枝鎖状の $C_{1-4}$ アルコキシ基であり、特に限定されないが、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブ  
15   トキシ等が用いられ、好ましくはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシである。

- $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{3a}$ で示される「 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基」および $R^{1c}$ における「置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基」の置換基としての「 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基」としては、例えば  
20   メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等を用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等が好ましい。

- 25    $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ で示される「 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基」および $R^{1c}$ における「置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基」の置換基としての「 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基」としては、隣接した基（または原子）といっしょになって構成され、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキ

シ、プロピレンジオキシ、ブチレンジオキシ等を用いることができ、中でもメチレンジオキシ、エチレンジオキシが好ましい。

- 5  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{3a}$ で示される「ハロゲン原子」および $R^{1c}$ における「置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基」の置換基としての「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを用いることができ、好ましくは塩素原子、臭素原子等である。

- 10  $W^1, W^2, W^3, W^4$ で示される「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」の2価の脂肪族炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基等から水素原子を1個除いて誘導される2価の基が用いられる。具体的には例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基およびシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基等から水素原子を1個除いて誘導される2価の基を用いることができ、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルエチレン、エチルエチレン、プロピレン等のアルキレン基であり、好ましくは $C_{1-6}$ アルキレン基であり；ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、メチルビニレン等のアルケニレン基であり、好ましくは $C_{1-6}$ アルケニレン基であり；エテニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、メチルエテニレン等のアルキニレン基であり、好ましくは $C_{1-6}$ アルキニレン基であり；シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等のシクロアルキレン基であり、好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルキレン基であり；シクロプロペニレン、シクロブテニレン、シクロペンテニレン等のシクロアルケニレン基であり、好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルケニレン基等が用いられる。特に好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレンなどの $C_{1-6}$ アルキレン基、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン等のアルケニレン基である。
- 25

Tで示される「置換されていてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」の1以上のヘテロ原子を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基としては、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を1個以上有していてもよい、

前記「2価の脂肪族炭化水素基」を用いることができる。具体的には例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基およびシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基等から水素原子を1個除いて誘導される、

- 5 1以上のヘテロ原子を有していてもよい、2価の基を用いることができ、例えば、  
 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHO}-$ ,  $-\text{CHOCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ,  $-\text{CHSCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CHNHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{S}-$ 等を用いることができるが、これらに限定されない。
- 10 好ましくは $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHO}-$ ,  $-\text{CHOCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 等であり、より好ましくは $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHO}-$ ,  $-\text{CHOCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 等である。
- 15  $\text{R}^1$ ,  $\text{Q}^1$ ,  $\text{Q}^2$ ,  $\text{Q}^3$ ,  $\text{Q}^4$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^{1c}$ ,  $\text{R}^{1d}$ ,  $\text{R}^8$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が用いられ、特に限定されないが、好ましくは5ないし22員複素環基、より好ましくは5ないし18員複素環基、さらに好ましくは5ないし14員複素環基、さらにより好ましくは5ないし10員複素環基、もっとも好ましくは5ないし6員複素環基などである。
- 20
- 25

- 「芳香族複素環基」として具体的に例示すると、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等）などの8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）などが用いられる。
- 「非芳香族複素環基」として具体的に例示すると、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが用いられる。

Qで示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」の芳香族複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基等が用いられ、特に限定されないが、好ましくは5ないし22員芳香族複素環基、より好ましくは5ないし18員芳香族複素環基、さらに好ましくは5ないし14員芳香族複素環基、さらにより好ましくは5ないし10員芳香族複素環基、もっとも好ましくは5ないし6員芳香族複素環基などである。具体例としては、前記「置換されていてもよい複素環基」の定義中の「芳香族複素環基」と同様な基を用いることができる。

ここで、R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」およびR<sup>1</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>8</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、必要により有機化学合成の常法により保護されていてもよく特に制限はないが、例えば(i)置換されていてもよいアルキル基、(ii)置換されていてもよいアルケニル基、(iii)置換されていてもよいアルキニル基、(iv)置換されていてもよいアリール基、(v)置換されていてもよいアラルキル基、(vi)置換されていてもよいシクロアルキル基、(vii)置換されていてもよいシクロアルケニル基、(viii)置換されていてもよい複素環基、(ix)置換されていてもよいアミノ基、(x)置換されていてもよいイミドイル基（例えば、式-C(U')=N-U〔式中、UおよびU'はそれぞれ同一または異なって水素原子又は置換基を示す（Uは好ましくは水素原子を示す）〕で表される基等）、(xi)置換されていてもよいアミノ基（例えば、式-C(NE'E'')=N-E〔式中、E、E'およびE''はそれぞれ同一または異なって水素原子又は置換基を示す（Eは好ましくは水素原子を示す）〕で表される基等）、(xii)置換されていてもよい水酸基、(xiii)置換されていてもよいチオール基、(xiv)置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、(xv)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(xvi)置換されていてもよいチオカルバモイル基、(xvii)置換されていてもよいスルファモイル基、(xviii)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、

- 好ましくは塩素、臭素等)、(xix)シアノ基、(xx)イソシアノ基、(xxi)シアネート基、(xxii)イソシアネート基、(xxiii)チオシアネート基、(xxiv)イソチオシアネート基、(xxv)ニトロ基、(xxvi)ニトロソ基、(xxvii)スルホン酸由来のアシル基、(xxviii)カルボン酸由来のアシル基、(xxix)オキソ基等が用いられ、これら
- 5 の任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換していてもよい。

- 前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等を用いることができる。ここで、アルキル基の置換基としては、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、低級アルケニル基(例、ビニル、アリル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等)、低級アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等)、置換されていてもよいカルバモイル基(例、5ないし6員の単環式芳香族複素環基(例、ピリジニル等)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはアシル基(例、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等)、環中に1以上のヘテロ原子(窒素原子、硫黄原子、酸素原子など)を有していてもよい脂環式炭化水素基(例、モルノホリノ基、モルホリニル基、ピペリジノ基、ピペ
- 10
- 15
- 20
- 25

リジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、ピラゾリジニル基、ピペラジニル基、キヌクリジニル基など)等を用いることができ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

- 前記の「置換されていてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。
- 10 前記置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等を用いることができる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。
- 20 前記置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニルを用いることができる。
- 25 ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフ



チレニル等の $C_{6-14}$ アリール等を用いることができる。ここで、アリール基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- 5 前記置換基としての「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等の $C_{7-11}$ アラルキル等を用いることができる。ここで、アラルキル基の置換基としては前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- 10 前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル等を用いることができる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- 15 前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-7}$ シクロアルケニル等を用いることができる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- 20 前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等を用いることができる。

ここで「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,

4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チ  
アジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-  
トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラ  
ジニル、トリアジニル等の5ないし6員の単環式芳香族複素環基、および例えば  
5 ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イ  
ソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、  
1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-  
ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、  
シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、  
10 プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、  
 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェ  
ナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナト  
ロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,  
5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピ  
15 リジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジ  
ニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,  
3-b〕ピリダジニル等の8~12員の縮合多環式芳香族複素環基（好ましくは、  
前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基  
または前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環基の同一または異なった複素  
20 環2個が縮合した複素環基）、より好ましくは前記した5ないし6員の単環式芳  
香族複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基、とりわけ好ましくはベンゾフラ  
ニル、ベンゾピラニル、ベンゾ〔b〕チエニル等）等を用いることができる。

ここで「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、  
オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、  
25 ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラ  
ジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは  
飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは1,2,3,4-テトラ  
ヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した単

環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等を用いることができる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）および $C_{7-11}$ アルキルアリール基（例えばo-トルイル、m-トルイル、p-トルイル、キシリル、メシチル等、好ましくは $C_{1-5}$ アルキル-フェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、

- ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アシル基( $C_{1-6}$ アルカノイル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル等)、ベンゼンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、
- 5 エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、フェニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等)、複素環基(前記置換基としての
- 10 「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジル等)等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

- また、前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル(例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシイミドイル、 $C_{1-6}$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等で置換されていてもよい。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし2個置換していてもよい。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1
- 20
- 25

ーピロリル、1-イミダゾリル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノ等を用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、  
5 プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルを用いることができる。ここでアルキルスルフィニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における置換基と同様な数の同  
10 様なものを用いることができる。

前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルを用いることができる。

15 ここで「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（低級アルコキシカルボニル）等を用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、  
20 プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル等が好ましい。該「低級アルコキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていて  
25 もよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等、好ましくはメチル、エチル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロ

ゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等、好ましくはメトキシ、エトキシ等）等を用いることができる。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

ここで「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、1-フェナントキシカルボニル等のC<sub>6-14</sub>アリールオキシカルボニル等が好ましい。該「アリールオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7-14</sub>アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル等）が好ましい。該「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「*N*-モノ置換カルバモイル」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等のC<sub>8-10</sub>アリールアルケニル、

好ましくはフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル等)、複素環基(例えば前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等)等を用いることができる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N,N-ジ置換カルバモイル」は窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては前記した置換基としての「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものを用いることができ、  
10 他方の例としては、例えば低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C<sub>7-10</sub>アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等)等を用いることができる。また、2個の置換基  
15 が窒素原子と一緒にあって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル  
20 等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニル等を用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「N-モノ置換カルバモイル」、「N,N-ジ置換カルバモイル」の置換基と同様のものを用いることができる。

前記置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、例えば前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル等のアシルを用いることができる。

- 5 置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等のアシルを用いることができる。

- 10 Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1a</sup>で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、Q, R<sup>1d</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基」およびR<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>で示される「置換されたC<sub>6-10</sub>アリール基」が有していてもよいまたは有する置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- 15 Qで示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」が有していてもよい置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, R<sup>1a</sup>で示される「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、R<sup>1d</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」およびR<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>で示される「置換されたC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」が有していてもよいまたは有する置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

- R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」が有していてもよい置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

25 X, X<sup>a</sup>, Y, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよい窒素原子」が有していてもよい置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものを用いることができる。



- Tで示される「置換されていてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」および $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ で示される「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の
- 5 同様なものを用いることができる。

$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ および $R^{1d}$ においては、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基等が好ましく、特に好ましくは置換されていてもよいフェニル基である。

- 10  $R^3 \sim R^7$ は、同一又は異なって、水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基が好ましい。

$T$ ,  $T^a$ および $T^b$ は単結合、メチレン基、エチレン基、またはビニレン基等が好ましい。

$X$ ,  $X^a$ および $X^b$ は置換されていてもよい窒素原子が好ましい。

- 15  $Y$ ,  $Y^a$ および $Y^b$ は窒素原子が好ましい。

$Z$ ,  $Z^a$ および $Z^b$ は窒素原子が好ましい。

$W$ ,  $W^a$ ,  $W^b$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $W^{1a}$ ,  $W^{2a}$ ,  $W^{3a}$ および $W^{4a}$ は、単結合、メチレン、酸素原子等が好ましい。

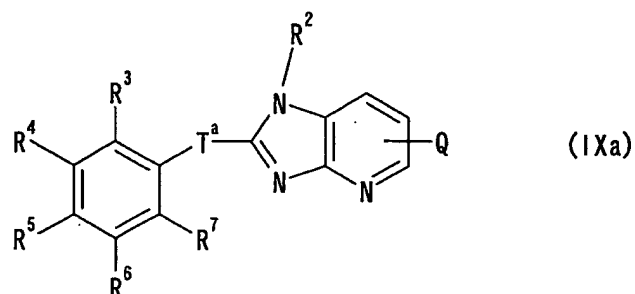
- $Q$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$ および $Q^4$ はハロゲン原子または置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基等が好ましく、特に好ましくは、ハロゲン原子またはそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ベンゾフリル基等が用いられる。また、この場合の置換基としてはフッ素原子、塩素原子または臭素原子などのハロゲン原子が好ましい。
- 20

- $X$ が置換されていてもよい窒素原子でありかつ $Y=Z$ =窒素原子である化合物が好ましい。
- 25

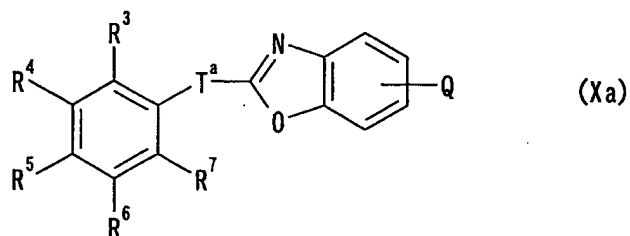
$X$ が置換されていてもよい窒素原子でありかつ $Y=Z^a$ =窒素原子である化合物が好ましい。

$X^a$ が置換されていてもよい窒素原子でありかつ $Y^a=Z^a$ =窒素原子である化合物が好ましい。

一般式 (IX) において、 $W^a$  が単結合を表す場合は

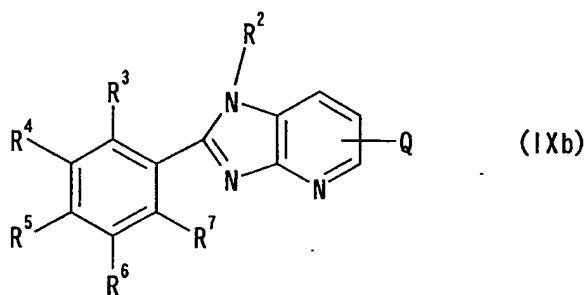


〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を  
5 表し、一般式 (X) において、 $W^a$  が単結合を表す場合は



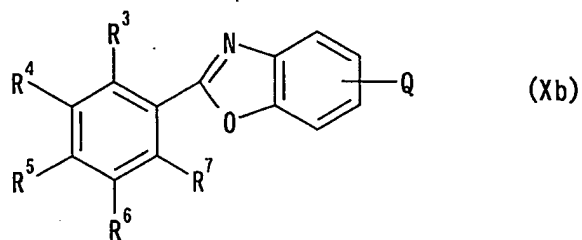
〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を表す。

また、一般式 (IX) において、 $T^a$  および  $W^a$  が単結合を表す場合は



10

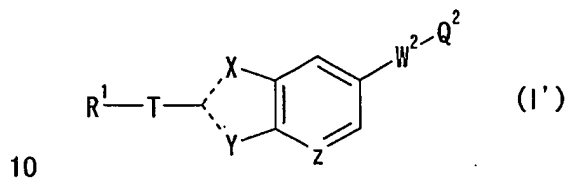
〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を表し、一般式 (X) において、 $T^a$  および  $W^a$  が単結合を表す場合は



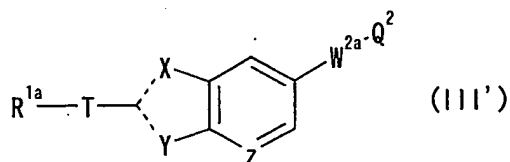
〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を表す。

5 本願においては、特にこれらの (IXa)、(IXb)、(Xa)、(Xb) で表される化合物が好ましい。

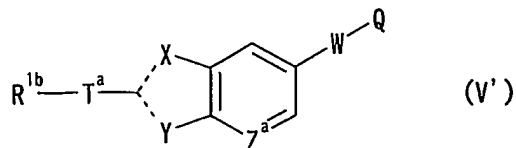
また、本願発明にかかる化合物は前記一般式 (I) ~ (XI) で表される化合物が好ましいが、特に好ましくは次の一般式 (I')、(III')、(V')、(VI') ~ (XI') であらわされる化合物が用いられる。



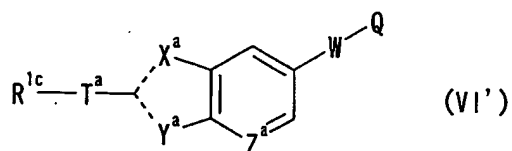
〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；



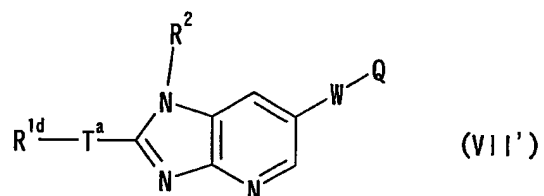
〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；



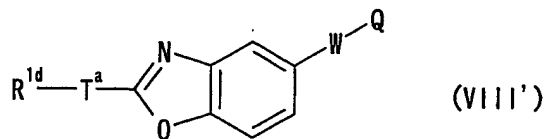
15 〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；



〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；

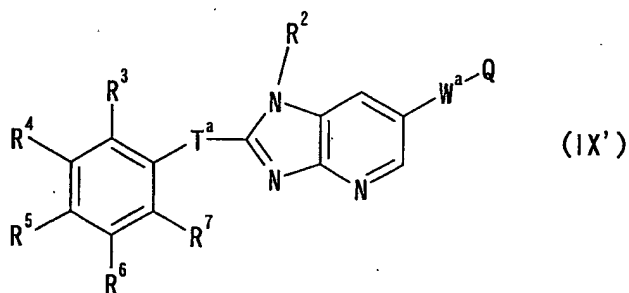


〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；

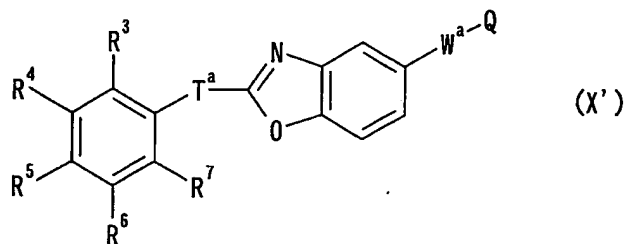


5

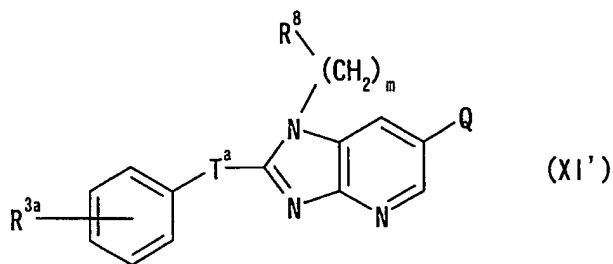
〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；



〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；



10 〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩；



〔式中、各記号は前記定義と同意義である。〕で表される化合物またはその塩等である。

- 5 本発明において一般式 (I) ~ (XI) および (I')、(III')、(V')、(VI') ~ (XI') などで表わされる化合物は、塩を形成していてもよく、その塩は薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが用いられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好適な例としては、
- 10 例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、
- 15 リジン、オルニチンなどとの塩が用いられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。
- 20

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合、光学異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

- 尚、本発明化合物またはその塩は水和物であってもよく、非水和物であっても
- 25 よい。

さらに、本発明化合物は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 等）などで標識されていてもよい。

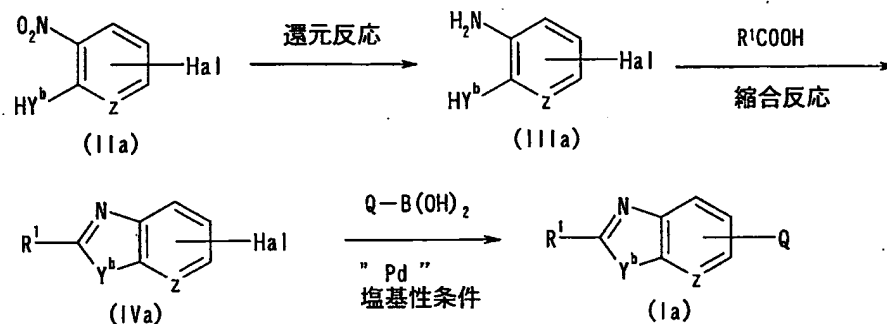
- 本発明にかかる化合物（I）等は自体公知の方法により製造することができる  
5 が、例えば以下に示される方法等によって製造される。

原料化合物および合成中間体は、遊離体のほか化合物（I）等と同様の塩として用いてもよく（該塩としては、例えば化合物（I）等の塩と同様のものなどが挙げられる。）、また反応混合液のまま、あるいは公知の手段に従って単離した後、反応に供してもよい。

- 10 化合物（IVa-c）は、J. Med. Chem.（ジャーナル オブ メディシナルケミストリー）28巻、717-727頁（1985年）に記載の方法またはこれに準ずる方法により得ることができる。

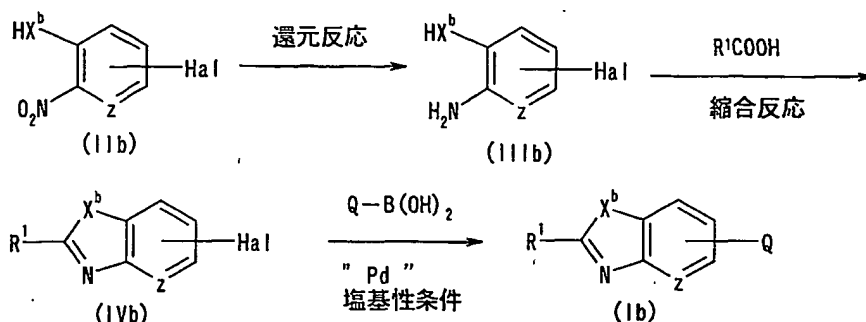
### 製造法 1

- 15 製造法 1 a



〔式中、各記号は前記定義と同意義を、 $\text{Y}^b$ は酸素原子または硫黄原子を、Hal はハロゲン原子を、Pd はパラジウム触媒をそれぞれ示す。〕

### 製造法 1 b



〔式中、各記号は前記定義と同意義を、 $\text{X}^b$ は酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示す。〕

- (製造法 1 a) 市販され入手可能な化合物 (IIa) を、通常もちいられるニトロ
- 5 基の還元条件に付す。還元条件としては、例えば、鉄粉と適当な酸、例えば塩酸との組み合わせ、あるいはパラジウム触媒存在下水素添加する接触還元などの方法が挙げられる。反応は適当な溶媒中、例えばエタノール中で行われることが一般的である。反応温度は  $0^\circ\text{C}$  から  $100^\circ\text{C}$  の範囲で行うことができる。反応時間は通常 30 分間から 8 時間を要する。鉄を用いる条件では、エタノール中  $80^\circ\text{C}$  で
- 10 数時間が望ましい。

- 得られた化合物 (IIIa) を、適当な縮合条件下、カルボン酸化合物  $\text{R}^1\text{COOH}$  と脱水縮合して化合物 (IVa) が得られる。適当な縮合条件とは、例えば、ポリりん酸エステル (PPE) 中攪拌しながら加熱する、あるいはメタンスルホン酸中適当な量の五酸化二りんを加え加熱攪拌する、あるいはオキシ塩化りん中攪拌しながら加
- 15 熱する方法が挙げられる。反応温度は、いずれも室温から  $180^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $100^\circ\text{C}$  から  $140^\circ\text{C}$  で行うことができる。反応時間は 1 時間から 12 時間である。化合物 (IVa) を、反応に影響を与えない溶媒、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどに溶解させ、適当な塩基存在下、適当な触媒、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどのパラジウム触媒を加え、
- 20 不活性ガス雰囲気下、適当な有機ほう酸化合物  $\text{Q-B(OH)}_2$  と加熱攪拌すると、(Ia) 化合物が得られる。

反応温度は、いずれも室温から約  $100^\circ\text{C}$  で行うことができる。反応時間は 1 時間から 12 時間である。有機ほう酸化合物  $\text{Q-B(OH)}_2$  は、当量からやや過剰量が望ましい。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、

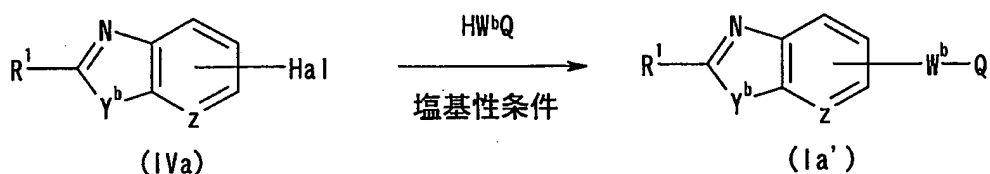
炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

該「塩基」の使用量は、化合物(IVa) 1モルに対し、約2モル～20モル、好ましくは、約5モル～12モルである。

(製造法1b) 同様にして化合物(Ib)も、化合物(IIb)より、製造することができる。

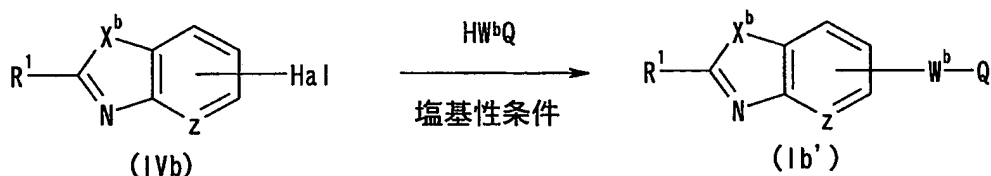
## 製造法2

### 10 製造法2a



[式中、各記号は前記定義と同意義を、W<sup>b</sup>はNH、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示す。]

### 製造法2b



15

[式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。]

(製造法2a) 製造法1で得られる化合物(IVa)を、反応に影響を与えない溶媒、例えば、エーテル類(例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタンなど)等に溶解させ、塩基性条件下、必要に応じて適当な触媒、例えばよう化銅や酸化銅などの銅イオン触媒を加え、求核性のある試薬HW<sup>b</sup>Qと加熱攪拌すると、(Ia')化合物が得られる。

20

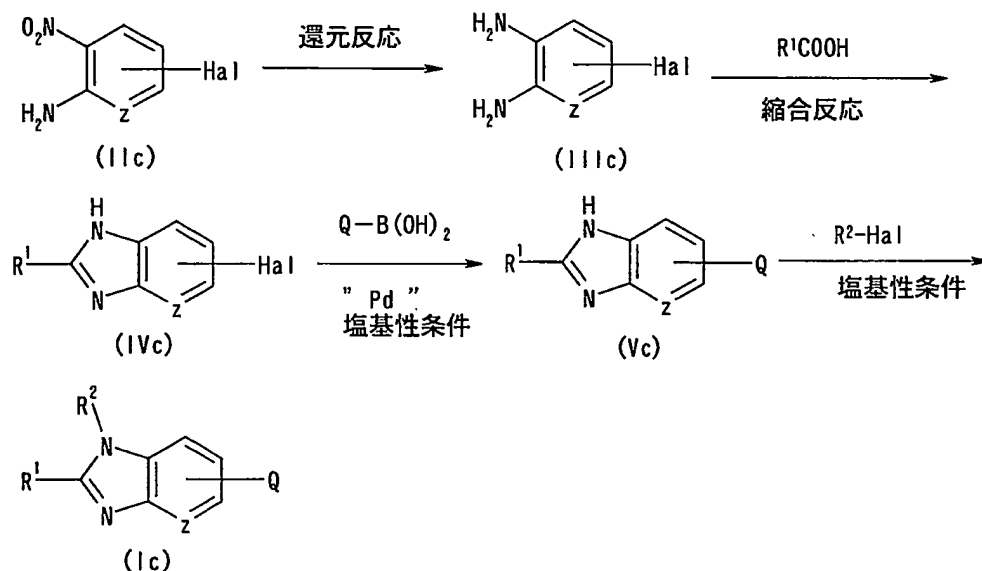


反応温度は、いずれも室温から約 100℃で行うことができる。反応時間は 1 時間から 12 時間である。求核性のある試薬  $\text{H}^{\text{w}}\text{Q}$  は、当量からやや過剰量が望ましい。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

該「塩基」の使用量は、化合物 (IVa) 1 モルに対し、約 2 モル～20 モル、好ましくは、約 5 モル～12 モルである。

(製造法 2 b) 同様にして製造法 1 b で得られる化合物 (IVb) から化合物 (Ib') が得られる。

### 製造法 3



[式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。]

市販され入手可能な化合物 (IIc) を、通常もちいられるニトロ基の還元条件に付す。還元条件としては、例えば、鉄粉と適当な酸、例えば塩酸との組み合わせ、あるいはパラジウム触媒存在下水素添加する接触還元などの方法が挙げられる。反応は適当な溶媒中、例えばエタノール中で行われることが一般的である。反応温度は 0℃から約 100℃の範囲で行うことができる。反応時間は通常 30 分間か

ら 8 時間を要する。鉄を用いる条件では、エタノール中 80℃で数時間が望ましい。

- 得られた化合物(IIIc)を、適当な縮合条件下、カルボン酸化合物  $R^1COOH$  と脱水縮合して化合物(IVc)が得られる。適当な縮合条件とは、例えば、ポリりん酸エステル(PPE)中攪拌しながら加熱する、あるいはメタンスルホン酸中適当な量の五酸化二りんを加え加熱攪拌する、あるいはオキシ塩化りん中攪拌しながら加熱する方法が挙げられる。反応温度は、いずれも室温から180℃、好ましくは100℃から140℃で行うことができる。反応時間は1時間から12時間である。化合物(IVc)を、反応に影響を与えない溶媒、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどに溶解させ、適当な塩基存在下、適当な触媒、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどのパラジウム触媒を加え、不活性ガス雰囲気下、適当な有機ほう酸化合物  $Q-B(OH)_2$  と加熱攪拌すると、(Vc)化合物が得られる。

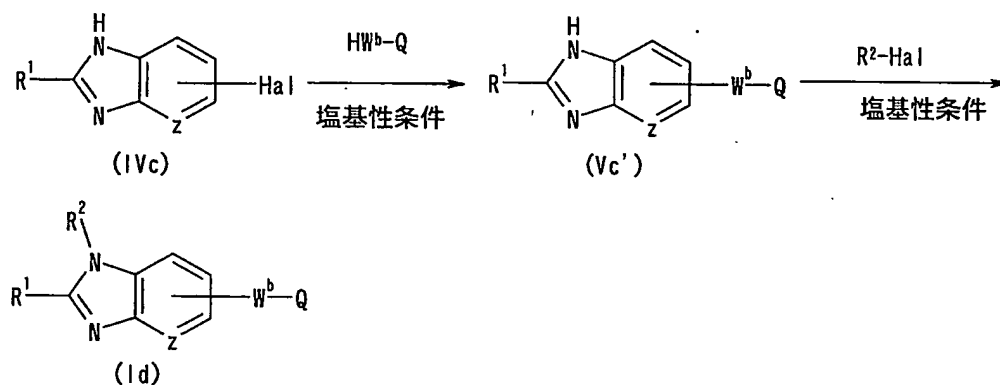
- 反応温度は、いずれも室温から約100℃で行うことができる。反応時間は1時間から12時間である。有機ほう酸化合物  $Q-B(OH)_2$  は、当量からやや過剰量が望ましい。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

- 該「塩基」の使用量は、化合物(IVc)1モルに対し、約2モル～20モル、好ましくは、約5モル～12モルである。

- 得られた化合物(Vc)を、反応に影響を与えない溶媒、例えば、エーテル類(例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタンなど)等に溶解させ、塩基性条件下、ハロゲン化物  $R_2-Hal$  と反応させることにより、化合物(Ic)が得られる。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウム、水素化ナトリウムなどの

無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン (BEMP)、BEMP 樹脂などの有機塩基、が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物 (Vc) 1 モルに対し、約 1 モル～10 モル、好ましくは、約 1 モル～3 モルである。ハロゲン化合物  $R_2\text{-Hal}$  の使用量は、化合物 (Vc) 1 モルに対し、約 1 モル～10 モル、好ましくは、約 1 モル～2 モルである。反応温度は、0℃～100℃、好ましくは室温～50℃で行うことができる。反応時間は 1 時間～24 時間である。

#### 製造法 4



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕

製造法（３）で得られる化合物（IVc）を、反応に影響を与えない溶媒、例えば、エーテル類（例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等に溶解させ、塩基性条件下、必要に応じて適当な触媒、例えばよう化銅や酸化銅などの銅イオン触媒を加え、求核性のある試薬  $\text{HW}^{\text{b}}\text{Q}$  と加熱攪拌すると、（Vc'）化合物が得られる。

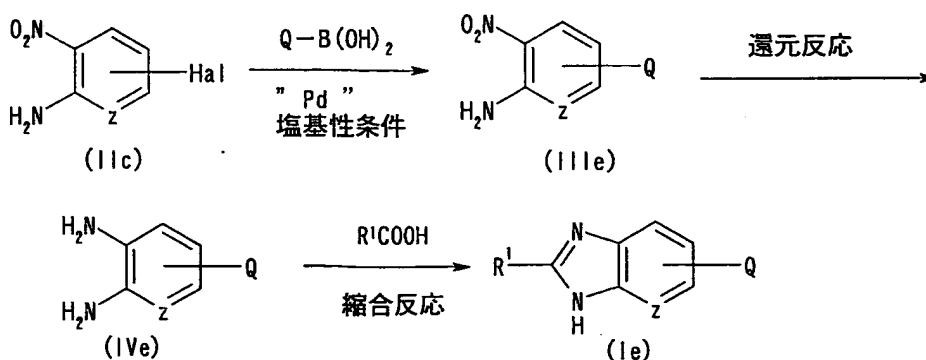
反応温度は、いずれも室温から約100℃で行うことができる。反応時間は1  
20 時間から12時間である。求核性のある試薬 HW<sup>+</sup>Q は、当量からやや過剰量が望ま  
しい。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸  
カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリ

ウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

該「塩基」の使用量は、化合物(IVc) 1モルに対し、約2モル～20モル、好ましくは、約5モル～12モルである。

- 5 得られた化合物(Vc')を、反応に影響を与えない溶媒、例えば、エーテル類(例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタンなど)等に溶解させ、塩基性条件下、ハロゲン化物  $R_2\text{-Hal}$  と反応させることにより、化合物(Id)が得られる。「塩基」としては、
- 10 例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン(BEMP)、
- 15 BEMP樹脂などの有機塩基、が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物(Vc') 1モルに対し、約1モル～10モル、好ましくは、約1モル～3モルである。ハロゲン化物  $R_2\text{-Hal}$  の使用量は、化合物(Vc') 1モルに対し、約1モル～10モル、好ましくは、約1モル～2モルである。反応温度は、0℃～100℃、好ましくは室温～50℃で行うことができる。反応時間は1時間～24時間である。
- 20

#### 製造法 5



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕

市販され入手可能な化合物 (IIc) を、反応に影響を与えない溶媒、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどに溶解させ、適当な塩基存在下、適当な触媒、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどのパラジウム触媒を加え、不活性ガス雰囲気下、適当な有機ほう酸化合物  $Q-B(OH)_2$  と加熱攪拌すると、(IIIe) 化合物が得られる。

反応温度は、いずれも室温から約  $100^{\circ}\text{C}$  で行うことができる。反応時間は1時間から12時間である。有機ほう酸化合物  $Q-B(OH)_2$  は、当量からやや過剰量が望ましい。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

該「塩基」の使用量は、化合物 (IIc) 1 モルに対し、約2モル～20モル、好ましくは、約5モル～12モルである。

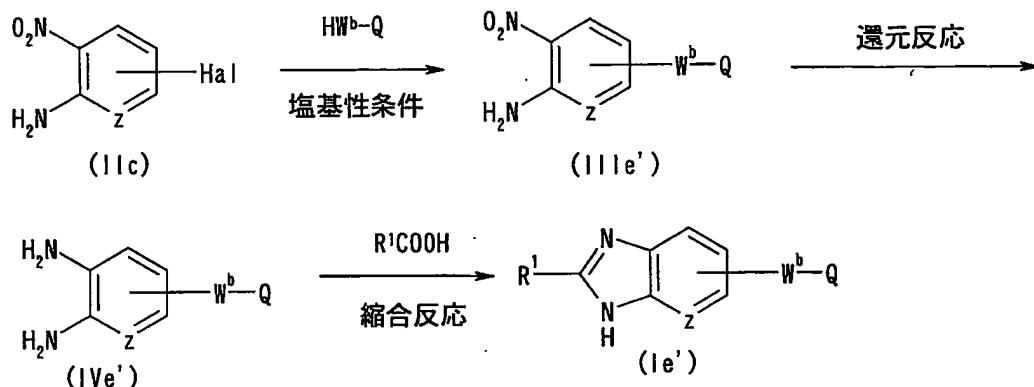
得られた化合物 (IIIe) を、通常もちいられるニトロ基の還元条件に付す。還元条件としては、例えば、鉄粉と適当な酸、例えば塩酸との組み合わせ、あるいはパラジウム触媒存在下水素添加する接触還元などの方法が挙げられる。反応は適当な溶媒中、例えばエタノール中で行われることが一般的である。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  から約  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲で行うことができる。反応時間は通常30分から8時間

間を要する。鉄を用いる条件では、エタノール中  $80^{\circ}\text{C}$  で数時間が望ましい。

得られた化合物 (IVe) を、適当な縮合条件下、カルボン酸化合物  $R^1COOH$  と脱水縮合して化合物 (Ie) が得られる。適当な縮合条件とは、例えば、ポリりん酸エステル (PPE) 中攪拌しながら加熱する、あるいはメタンスルホン酸中適当な量の五酸化二りんを加え加熱攪拌する、あるいはオキシ塩化りん中攪拌しながら加熱する方法が挙げられる。反応温度は、いずれも室温から  $180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $100^{\circ}\text{C}$  から  $140^{\circ}\text{C}$  で行うことができる。反応時間は1時間から12時間である。

## 製造法 6

40



[式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。]

- 市販され入手可能な化合物 (IIc) を、反応に影響を与えない溶媒、例えば、エーテル類 (例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類 (例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類 (例、クロロホルム、ジクロロメタンなど) 等に溶解させ、塩基性条件下、必要に応じて適当な触媒、例えばよう化銅や酸化銅などの銅イオン触媒を加え、求核性のある試薬  $\text{HW}^b\text{Q}$  と加熱攪拌すると、(IIIe') 化合物が得られる。
- 10 反応温度は、いずれも室温から約  $100^\circ\text{C}$  で行うことができる。反応時間は1時間から12時間である。求核性のある試薬  $\text{HW}^b\text{Q}$  は、当量からやや過剰量が望ましい。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用
- 15 いられる。

該「塩基」の使用量は、化合物 (IIc) 1 モルに対し、約 2 モル～20 モル、好ましくは、約 5 モル～12 モルである。

- 得られた化合物 (IIIe') を、通常もちいられるニトロ基の還元条件に付す。還元条件としては、例えば、鉄粉と適当な酸、例えば塩酸との組み合わせ、あるいはパラジウム触媒存在下水素添加する接触還元などの方法が挙げられる。反応は
- 20 適当な溶媒中、例えばエタノール中で行われることが一般的である。反応温度は  $0^\circ\text{C}$  から約  $100^\circ\text{C}$  の範囲で行うことができる。反応時間は通常 30 分間から 8 時間を要する。鉄を用いる条件では、エタノール中  $80^\circ\text{C}$  で数時間が望ましい。

得られた化合物(IVe')を、適当な縮合条件下、カルボン酸化合物  $R^1\text{COOH}$  と脱水縮合して化合物(Ie')が得られる。適当な縮合条件とは、例えば、ポリりん酸エステル(PPE)中攪拌しながら加熱する、あるいはメタンスルホン酸中適当な量の五酸化二りんを加え加熱攪拌する、あるいはオキシ塩化りん中攪拌しながら加熱する方法が挙げられる。反応温度は、いずれも室温から180℃、好ましくは100℃から140℃で行うことができる。反応時間は1時間から12時間である。

前記目的化合物が光学活性体の混合物として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする(R)体または(S)体に分離することができる。具体的には例えば、光学活性カラム(例、CHIRALPAK AD、ダイセル化学工業製)を用いることにより効率よく光学分割することができる。また、光学活性な酸とのジアステレオマー塩を生成させ、溶解度の差を利用して所望の光学活性体に分離することができる。

15 本発明の化合物が、遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。

かくして得られる化合物およびそれらの光学活性体は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液  
20 から単離、精製することができる。

また、前記各反応において、反応に供される化合物またはその塩において、反応に関与しないアミノ基、カルボキシル基、水酸基に対して、保護基を用いてもよく、保護基の付加、除去は公知の手段により行うことができる。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用  
25 いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。

- 化合物（I）等またはその塩（以下、化合物（I）等と略記する）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）等に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）等に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）等に変化する化合物をいう。化合物（I）等のプロドラッグとしては、化合物（I）等のアミノ基（窒素）がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）等のアミノ基（窒素）がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）等の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）等の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）等のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）等のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）等から製造することができる。

また、化合物（I）等のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）等に変化するものであってもよい。

- 25 また、化合物（I）等のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。さらに、分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有するが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれの化合物も本発明に包含される。

本発明にかかる化合物（I）等もしくはその塩またはそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物または本発明にかかる化合物と略記する場合がある）は、チロシ



ンキナーゼを阻害する作用を有し、哺乳動物におけるチロシンキナーゼに依存する疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼに依存する疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、本発明の化合物は、HER2チロシンキナーゼを特異的に阻害するため、HER2を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、また、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても有用である。また本願において、チロシンキナーゼを阻害するとは、チロシンキナーゼのアンタゴニストとして直接酵素に作用してその活性を阻害すること、また間接的に、例えばチロシンキナーゼの蛋白量を減らしたり、酵素活性を低下させるなどの作用により結果としてチロシンキナーゼを阻害することをも含む。

即ち、本発明の化合物は、種々の癌（なかでも乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病など）、アテローム性動脈硬化症、血管新生（例、固形癌および肉腫の成長にともなう血管新生、腫瘍の転移にともなう血管新生、および糖尿病性網膜症にともなう血管新生など）、ウイルス性疾患（HIV感染など）などの異常な細胞増殖による疾患に対する安全な予防または治療剤として用いることができる。

チロシンキナーゼ依存性疾患にはさらに、異常なチロシンキナーゼ酵素活性に関連する心臓血管疾患が含まれる。従って本発明の化合物は、再狭窄のような心臓血管疾患に対する予防または治療剤として用いることもできる。

本発明の化合物は、癌、特に乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌、肺癌、結腸癌、大腸癌などの予防・治療のための抗癌剤として有用である。

本発明の化合物は、毒性が低く、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体などと混合して哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等）に対して医薬組成物として用いることができる。

医薬組成物の中に本発明の化合物とともに他の活性成分、例えば後記のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤など）などを含有させてもよい。

- 5 本発明の化合物を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤などとして経口的、あるいは注射剤、坐剤、ペレットなどとして非経口的に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位
- 10 などへの投与あるいは直接病巣への投与を含む。

- 本発明の化合物の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば乳癌、前立腺癌を持つ患者（体重40ないし80kg）に抗癌剤として経口投与する場合、例えば1日0.5～100mg/kg体重、好ましくは1日1～50mg/kg体重、さらに好ましくは1日1～25mg/kg体重である。この量を
- 15 1日1回または2～3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

- 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あ
- 20 るいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

- 賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、
- 25 結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが用いられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが用いられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロース、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが用いられる。

- 5 溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが用いられる。

- 溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが用いられる。
- 10

- 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが用いられる。
- 15

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが用いられる。

- 20 緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが用いられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが用いられる。

- 防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。
- 25

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

医薬組成物は、剤型、投与方法、担体等により異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常0.1～95% (w/w) 含有させることにより、常法に従

って製造することができる。

- また、(1) 本発明の化合物の有効量を投与することと、(2) ①他の抗癌剤の有効量を投与すること、②ホルモン療法剤の有効量を投与すること、および③非薬剤療法から成る群から選ばれる1～3種とを組み合わせることにより、より
- 5 効果的に癌を予防・治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法などが用いられ、これらを2種以上組み合わせることもできる。

- 例えば、本発明化合物は、他のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤）な
- 10 ど（以下、併用薬物と略記する）とを併用して使用することができる。

本発明の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強させることができる。

- 該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチ
- 15 ルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、
- 20 アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど）、
- 25 5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが用いられ、なかでもLH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、

リユープロレリンなど)が好ましい。

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが用いられる。

- 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイト
- 5 ロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カル
- 10 ボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、ブレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが用いられる。
- 15 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤(例、フルオウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフルなど)、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タプロイ
- 20 ド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾプリン、アンバムスチンなどが用いられる。

- 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシ
- 25 ンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルピシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが用いられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビンなどが用いられる。

- 該「免疫療法剤（BRM）」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、
- 5 シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが用いられる。

- 該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が用いられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリリン（HER2リガンド）など〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に
- 15 同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) - 1、IGF - 2など〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10など〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO
- 20 (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGFβ (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) など〕などがあげられる。

- 該「細胞増殖因子の受容体」としては、前記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリリン受容体（HER2）、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などがあげられる。
- 25

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、各種キナーゼの阻害剤、トラスツズマブ（ハーセプチン Herceptin（商標）：HER2抗体）、メシル酸

イマチニブ（グリベック Gleevec（商標））、イレッサ（Iressa（商標）：ZD1839）、セツキシマブ（Cetuximab）などがあげられる。

- 前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、
- 5 トポイソメラーゼ I 阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼ II 阻害薬（例えば、ソブゾキサランなど）、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンD類など）、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -ブロッカー（例、塩酸タムスロシンなど）なども用いることができる。

- 前記した中でも、併用薬としては、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、
- 10 プセレリン、リュープロレリンなど）、ハーセプチン（商標：抗HER2抗体）などが好ましい。

- 本発明の化合物と併用薬物との併用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時
- 15 に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

- 本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態として
- 20 は、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤
- 25 の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが用いられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）前記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレ



- ングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど)、安定化剤(例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(例、ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸
- 5 及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレ
- 10 ングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

- 経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併
- 15 用薬物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリ
- 20 コール 6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリ
- 25 コール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

- 例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。前記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが用いられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが用いられる。
- 5 前記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが用いられる。
- 10 徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できる。
- 本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。
- 15 併用薬物は、薬物の種類に応じて前記した剤形とすることができる。
- 以下に、本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製について具体的に示す。

#### 注射剤およびその調製

- 本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。
- 20

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

- 前記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが用いられる。
- 25

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤  
5 （例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することが  
10 ができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。  
注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により前記添加剤を水に溶解することにより得  
15 られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅  
20 菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。  
25 適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が用いられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テエリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、

酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（舌下錠、バツカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

前記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。前記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、乳癌の患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与さ

れる。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

- 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001~2000 mg、好ましくは約 0.01~500 mg、さらに好ましくは、約 0.1~100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1~4 回に分けて投与する。

- 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後 1 分~3 日以内、好ましくは 10 分~1 日以内、より好ましくは 15 分~1 時間以内に本発明の化合物を投与する方法が用いられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1 分~1 日以内、好ましくは 10 分~6 時間以内、より好ましくは 15 分から 1 時間以内に併用薬物を投与する方法が用いられる。

- 好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約 0.001~200 mg/kg を経口投与し、約 15 分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約 0.005~100 mg/kg を 1 日量として経口投与する。

- また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を、例えば (1) 手術、(2) アンジオテンシン II などを用いる昇圧化学療法、(3) 遺伝子療法、(4) 温熱療法、(5) 凍結療法、(6) レーザー焼灼法、(7) 放射線療法などの非薬剤療法と組み合わせることもできる。

例えば、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を手術等の前または後に、あるいはこれら 2、3 種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、

耐性発現の阻止、無病期 (Disease-Free Survival) の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命などの効果が得られる。

- また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤による治療と、支持療法 [(i) 各種感染症の併発に対する抗生物質 (例えば、パンスポリンなどの  $\beta$ -ラクタム系、クラリスロマイシンなどのマクロライド系など) の投与、(ii) 栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii) 疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv) 悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱などのような副作用を改善する薬剤の投与および(v) 癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与など] を組み合わせることもできる。

前記の処置を施す前または施した後に、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を経口投与 (徐放性を含む)、静脈内投与 (bolus、infusion、包接体を含む)、皮下および筋注 (bolus、infusion、徐放性を含む)、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与するのが好ましい。

- 手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の約30分～24時間前に1回投与することもできるし、あるいは手術等の約3ヶ月～6ヶ月前に1～3サイクルに分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、手術等の約30分～24時間後に、例えば数週間～3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。

25

#### 実施例

以下に参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、TLC  
(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行われ  
た。TLCの観察においては、TLCプレートとしてメルク社製のキーゼルゲル  
60 F<sub>254</sub> プレートを使用し、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出  
5 溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シ  
リカゲルは、同じくメルク社製のキーゼルゲル60 F<sub>254</sub> (70~230メッシ  
ュ) を用いた。核磁共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H-NMR) は内部標準としてテトラメチ  
ルシランを用いて日本電子株式会社 JMTC0400/54 (400 MHz) 型装置 (またはバリ  
アン社 Gemini-200 (200MHz) 型装置) で測定し、 $\delta$  値を ppm で示した。実施例およ  
10 び参考例中の記号は以下の意味を有する。実施例中の略号は次の意味を有する。

参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

- s : シングレット
- b r : ブロード (幅広い)
- d : ダブレット
- 15 t : トリプレット
- q : クワルテット
- d d : ダブルダブレット
- d t : ダブルトリプレット
- m : マルチプレット
- 20 J : カップリング定数
- H z : ヘルツ
- DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
- THF : テトラヒドロフラン

尚、参考例および実施例で製造される化合物の構造式を別に表1~5として記  
25 載した。表中“参”は参考例を、“実”は実施例をそれぞれ示す。

#### 参考例1

2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン (21.0 g), 鉄粉 (26.9 g), エタノー  
ル (150 ml) の懸濁液を氷冷し、濃塩酸 (20 ml) を滴下した。滴下終了後、室温

- で 10 分間、80 °C で 50 分間かき混ぜた。反応混合物を氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した (その際、不溶物はセライトを用いて濾去した)。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン (15.8 g, 87 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.38 (2H, broad s), 4.21 (2H, broad s), 7.01 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz) ppm

IR (KBr) ν 3179, 1632, 1476 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 2

- 10 五酸化ニリン (23.8 g) をメタンスルホン酸 (85 ml) に加え、100 °C で 1 時間かき混ぜて溶解させた。この溶液に、2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン (参考例 1 の化合物) (15.8 g) と 3-メトキシ安息香酸 (12.7 g) を加え、100 °C で 1 時間かき混ぜた後、反応混合物を氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、6-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (21.3 g, 84 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.87 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.42 (1H, s) ppm

- 20 IR (KBr) ν 3103, 1489, 1264, 1233 cm<sup>-1</sup>  
HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 2.92 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

なお、HPLC は以下の条件により測定した。

カラム : CAPCELLPAKCC18UG120, S-3 μm, 2.0 x 50 mm

- 25 溶媒 : A 液 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有水), B 液 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル)

グラジエントサイクル : 0.00 分 (A 液/B 液 = 90/10), 4.00 分 (A 液/B 液 = 5/95), 5.50 分 (A 液/B 液 = 5/95), 5.51 分 (A 液/B 液 = 90/10), 8.00 分 (A 液/B 液 = 90/10)



流速：0.5 ml/分

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 2 の方法に準じて以下の参考例 3～8 の化合物を合成した。

参考例 3

- 5 6-ブromo-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.68 分)

MS (ESI+, m/e) 274 (M+1)

参考例 4

6-ブromo-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

- 10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.67 分)

MS (ESI+, m/e) 304 (M+1)

参考例 5

6-ブromo-2-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.66 分)

- 15 MS (ESI+, m/e) 304 (M+1)

参考例 6

2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-ブromo-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 2.74 分)

MS (ESI+, m/e) 318 (M+1)

- 20 参考例 7

6-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.64 分)

MS (ESI+, m/e) 358 (M+1)

参考例 8

- 25 6-ブromo-2-(5-メチル-2-チエニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 2.95 分)

MS (ESI+, m/e) 294 (M+1)

参考例 9

- 2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン (参考例 1 の化合物) (1.32 g), 3-クロロ安息香酸 (1.10 g), ポリリン酸 (30 g) の混合物を 170 °C で 2 時間かき混ぜた後、氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3:1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、6-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.50 g, 69 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59-7.62 (2H, m), 8.19-8.28 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s) ppm

IR (KBr) ν 3096, 1466, 1427, 957 cm<sup>-1</sup>

- 10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.42 分)

MS (APCI+, m/e) 308 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 9 の方法に準じて以下の参考例 10~13 の化合物を合成した。

参考例 10

- 15 6-ブロモ-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.64 分)

MS (APCI+, m/e) 300 (M+1)

参考例 11

6-ブロモ-2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.10 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

参考例 12

6-ブロモ-2-(3-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 85 % (保持時間 4.50 分)

- 25 MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

参考例 13

2-(4-ベンゾイルフェニル)-6-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.31 分)

MS (APCI+, m/e) 378 (M+1)

## 参考例 14

2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン (参考例 1 の化合物) (1.32 g) と 4-メトキシフェニルアセチルクロリド (1.29 g) の混合物を無溶媒で 170 °C, 1.5 時間かき混ぜた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) と水に分配した (その際、水層を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和した)。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、6-ブロモ-2-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.22 g, 55 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 12.14 (1H, broad s)

10 ppm

IR (KBr) ν 3007, 1512, 1433, 1254 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.57 分)

MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸クロリドを適宜選択し、

15 参考例 14 の方法に準じて以下の参考例 15~25 の化合物を合成した。

## 参考例 15

6-ブロモ-2-(フェノキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.02 分)

MS (ESI+, m/e) 304 (M+1)

20 参考例 16

6-ブロモ-2-シクロヘキシル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.29 分)

MS (ESI+, m/e) 280 (M+1)

## 参考例 17

25 6-ブロモ-2-(2-シクロペンチルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.78 分)

MS (ESI+, m/e) 294 (M+1)

## 参考例 18

6-ブロモ-2-[(フェニルチオ)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.95 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

参考例 19

6-ブromo-2-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.62 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

参考例 20

2-ベンジル-6-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.51 分)

10 MS (APCI+, m/e) 288 (M+1)

参考例 21

6-ブromo-2-(3-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.63 分)

MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

15 参考例 22

6-ブromo-2-(2,5-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.62 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

参考例 23

20 6-ブromo-2-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 2.41 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

参考例 24

6-ブromo-2-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 2.96 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

参考例 25

6-ブromo-2-[(4-クロロフェノキシ)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.47 分)

MS (APCI+, m/e) 338 (M+1)

参考例 26

- 4-フルオロフェニル酢酸 (678 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、オキサリルクロリド (0.67 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (10  $\mu$ l) を順次加えた。室温で 1.5 時間かき混ぜた後、溶媒と過剰のオキサリルクロリドを減圧留去した。残留物にトルエン (2 ml) を加え、再度減圧留去することにより、オキサリルクロリドを完全に除去した。残留物に 2,3-ジアミノ-5-プロモピリジン (参考例 1 の化合物) (752 mg) を加え、無溶媒で 170  $^{\circ}$ C, 1.5 時間かき混ぜた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3:1, v/v) と水に分配した (その際、水層を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和した)。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、6-プロモ-2-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (722 mg, 59 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.20 (2H, s), 7.14 (2H, t,  $J = 9.0$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J = 8.8, 6.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz) ppm

- 15 IR (KBr)  $\nu$  3083, 1508, 1429, 1235  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.67 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 26 の方法に準じて以下の参考例 27~42 の化合物を合成した。

- 20 参考例 27

6-プロモ-2-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.97 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

参考例 28

- 25 6-プロモ-2-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.77 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

参考例 29

6-プロモ-2-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.76 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

参考例 30

6-ブromo-2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.32 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

参考例 31

6-ブromo-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.23 分)

10 MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

参考例 32

6-ブromo-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.27 分)

MS (APCI+, m/e) 372 (M+1)

15 参考例 33

6-ブromo-2-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.86 分)

MS (APCI+, m/e) 333 (M+1)

参考例 34

20 6-ブromo-2-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.84 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

参考例 35

2-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメチル]-6-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.38 分)

MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

参考例 36

6-ブromo-2-(2-ナフチルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.17 分)

MS (APCI+, m/e) 338 (M+1)

参考例 37

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-6-プロモ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.66 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

参考例 38

6-プロモ-2-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 84 % (保持時間 2.67 分)

- 10 MS (APCI+, m/e) 378 (M+1)

参考例 39

6-プロモ-2-(2-チエニルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.58 分)

MS (APCI+, m/e) 294 (M+1)

- 15 参考例 40

6-プロモ-2-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.93 分)

MS (APCI+, m/e) 341 (M+1)

- 20 参考例 41

6-プロモ-2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.58 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

参考例 42

- 25 6-プロモ-2-[4-(メチルチオ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.00 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

参考例 43

五酸化ニリン (2.84 g) をメタンスルホン酸 (10 ml) に加え、100 °C で1時間かき混ぜて溶解させた。この溶液に、2 アミノ-4-ブロモフェノール (1.88 g) と trans-けい皮酸 (1.48 g) を加え、100 °C で1.5時間かき混ぜた後、反応混合物を氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチルーテトラヒドロ

5 フラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、5-ブロモ-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール (966 mg, 32 %) を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.37-7.48 (5H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.84-7.85 (1H, m) ppm

IR (KBr) ν 1535, 1260, 974, 756 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.92 分)

MS (APCI+, m/e) 300 (M+1)

15 出発物質として各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 43 の方法に準じて以下の参考例 44~45 の化合物を合成した。

参考例 44

5-ブロモ-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール

20 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.17 分)

MS (APCI+, m/e) 368 (M+1)

参考例 45

5-ブロモ-2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.04 分)

25 MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と 3-メチル安息香酸を選択し、参考例 2 の方法に準じて以下の参考例 46 の化合物を合成した。

参考例 46

6-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン



HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.20 分)

MS (ESI+, m/e) 288 (M+1)

参考例 47

- 2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン (参考例 1 の化合物) (1.13 g), 3-エトキシ  
5 安息香酸 (997 mg), オキシ塩化リン (24 ml) の混合物を 120 °C で 2 時間かき  
混ぜた後、氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、20 分間かき混ぜ、  
酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥  
(MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、6-ブロモ-2-(3-エトキシフェ  
ニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (978 mg, 51 %) を得た。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz),  
7.08-7.12 (1H, m), 7.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.26 (1H,  
s), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz) ppm

IR (KBr) ν 2973, 1491, 1262 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.42 分)

- 15 MS (ESI+, m/e) 318 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 47  
の方法に準じて以下の参考例 48~50 の化合物を合成した。

参考例 48

6-ブロモ-2-(3-プロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.71 分)

MS (ESI+, m/e) 332 (M+1)

参考例 49

6-ブロモ-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.59 分)

- 25 MS (ESI+, m/e) 332 (M+1)

参考例 50

6-ブロモ-2-(3-ブトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.98 分)

MS (ESI+, m/e) 346 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 26 の方法に準じて以下の参考例 51 の化合物を合成した。

参考例 51

6-ブロモ-2-(4-メトキシ-3-メチルペンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.03 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 47 の方法に準じて以下の参考例 52~58 の化合物を合成した。

参考例 52

10 6-ブロモ-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.46 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

参考例 53

6-ブロモ-2-[3-(3-ブテニルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.78 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

参考例 54

6-ブロモ-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.48 分)

20 MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

参考例 55

6-ブロモ-2-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.24 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

25 参考例 56

6-ブロモ-2-[3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.50 分)

MS (APCI+, m/e) 386 (M+1)

## 参考例 57

6-ブロモ-2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.96 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

## 5 参考例 58

6-ブロモ-2-[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.11 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

- 出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 2  
10 の方法に準じて以下の参考例 59 の化合物を合成した。

## 参考例 59

6-ブロモ-2-(3-エチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.47 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

- 15 出発物質として各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 43 の方法に準じて以下の参考例 60～66 の化合物を合成した。

## 参考例 60

5-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.82 分)

- 20 MS (ESI+, m/e) 304 (M+1)

## 参考例 61

5-ブロモ-2-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.21 分)

MS (ESI+, m/e) 334 (M+1)

## 25 参考例 62

5-ブロモ-2-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.95 分)

MS (ESI+, m/e) 318 (M+1)

## 参考例 63

5-ブロモ-2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.04 分)

MS (ESI+, m/e) 318 (M+1)

参考例 64

5 5-ブロモ-2-[(E)-2-(3,4-ジクロロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.45 分)

MS (ESI+, m/e) 370 (M+1)

参考例 65

5-ブロモ-2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.19 分)

MS (ESI+, m/e) 314 (M+1)

参考例 66

5-ブロモ-2-[(E)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エテニル]ベンゾオキサ  
ゾール

15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.24 分)

MS (ESI+, m/e) 384 (M+1)

参考例 67

- 五酸化二リン (2.27 g) をメタンスルホン酸 (8 ml) に加え、120 °C で 1 時間  
かき混ぜて溶解させた。この溶液に、2 アミノ-5-ブロモフェノール (1.50 g) と  
20 4-クロロフェニル酢酸 (1.36 g) を加え、100 °C で 1 時間かき混ぜた後、反応混  
合物を氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチル-テトラヒ  
ドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を  
減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチ  
ル-ヘキサン (1 : 4, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取し  
25 て、6-ブロモ-2-(4-クロロベンジル)ベンゾオキサゾール (1.83 g, 71 %) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.22 (2H, s), 7.32 (4H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.4  
Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz) ppm  
IR (KBr) ν 1564, 1493, 1424 cm<sup>-1</sup>  
HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.76 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

出発物質として各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 67 の方法に準じて以下の参考例 68～72 の化合物を合成した。

参考例 68

- 5 6-ブロモ-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.97 分)

MS (APCI+, m/e) 300 (M+1)

参考例 69

6-ブロモ-2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

- 10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.10 分)

MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

参考例 70

6-ブロモ-2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.07 分)

- 15 MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

参考例 71

6-ブロモ-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.22 分)

- 20 MS (APCI+, m/e) 368 (M+1)

参考例 72

6-ブロモ-2-(2-フェニルエチル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.70 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

- 25 出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 2 の方法に準じて以下の参考例 73～82 の化合物を合成した。

参考例 73

6-ブロモ-2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.92 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

参考例 74

6-ブromo-2-(2-ピリジニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 3.05 分)

MS (APCI+, m/e) 275 (M+1)

参考例 75

6-ブromo-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.34 分)

10 MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

参考例 76

6-ブromo-2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.12 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

15 参考例 77

6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 3.15 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

参考例 78

20 3-(6-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 3.29 分)

MS (APCI+, m/e) 299 (M+1)

参考例 79

6-ブromo-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 82 % (保持時間 3.23 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

参考例 80

N-(3-(6-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルアミン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.59 分)

MS (APCI+, m/e) 317 (M+1)

参考例 81

6-ブロモ-2-(3-(1-ピロリジニル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.35 分)

MS (APCI+, m/e) 343 (M+1)

参考例 82

6-ブロモ-2-(3-ホルホルノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.96 分)

10 MS (APCI+, m/e) 359 (M+1)

出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸クロリドを適宜選択し、参考例 14 の方法に準じて以下の参考例 83~85 の化合物を合成した。

参考例 83

6-ブロモ-2-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.90 分)

MS (ACPI+, m/e) 332 (M+1)

参考例 84

6-ブロモ-2-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.89 分)

20 MS (ACPI+, m/e) 332 (M+1)

参考例 85

6-ブロモ-2-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.87 分)

MS (ACPI+, m/e) 332 (M+1)

25 出発物質として参考例 1 の化合物と各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 47 の方法に準じて以下の参考例 86~111 の化合物を合成した。

参考例 86

6-ブロモ-2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 3.10 分)

MS (ACPI+, m/e) 348 (M+1)

参考例 87

6-ブロモ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 2.87 分)

5 MS (ACPI+, m/e) 348 (M+1)

参考例 88

6-ブロモ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.86 分)

MS (ACPI+, m/e) 342 (M+1)

10 参考例 89

6-ブロモ-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.01 分)

MS (ACPI+, m/e) 352 (M+1)

参考例 90

15 6-ブロモ-2-(5-メチル-3-フェニル-4-イソオキサゾリル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.52 分)

MS (ACPI+, m/e) 355 (M+1)

参考例 91

20 6-ブロモ-2-(2-(4-クロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.19 分)

MS (ACPI+, m/e) 336 (M+1)

参考例 92

6-ブロモ-2-(2-(2-クロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.19 分)

MS (ACPI+, m/e) 336 (M+1)

参考例 93

6-ブロモ-2-(2-(4-メチルフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.07 分)



MS (ACPI+, m/e) 316 (M+1)

参考例 94

6-ブromo-2-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 88 % (保持時間 3.43 分)

5 MS (ACPI+, m/e) 371 (M+1)

参考例 95

4-(2-(6-ブromo-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチル)ベンゾニトリル  
HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.83 分)

MS (ACPI+, m/e) 327 (M+1)

10 参考例 96

6-ブromo-2-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.38 分)

MS (ACPI+, m/e) 370 (M+1)

15 参考例 97

6-ブromo-2-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.05 分)

MS (ACPI+, m/e) 314 (M+1)

参考例 98

20 6-ブromo-2-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.95 分)

MS (ACPI+, m/e) 320 (M+1)

参考例 99

6-ブromo-2-(2-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.46 分)

MS (ACPI+, m/e) 344 (M+1)

参考例 100

6-ブromo-2-(2-(2-チエニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.77 分)

MS (ACPI+, m/e) 308 (M+1)

参考例 101

6-ブロモ-2-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.00 分)

5 MS (ACPI+, m/e) 347 (M+1)

参考例 102

6-ブロモ-2-(2-(4-エトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.07 分)

MS (ACPI+, m/e) 346 (M+1)

10 参考例 103

6-ブロモ-2-(2-フェニルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.96 分)

MS (ACPI+, m/e) 316 (M+1)

参考例 104

15 6-ブロモ-2-(5-フェニルペンチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.37 分)

MS (ACPI+, m/e) 344 (M+1)

参考例 105

2-((1S)-1-(6-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-フェニルエチル)-

20 1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.87 分)

MS (ACPI+, m/e) 447 (M+1)

参考例 106

6-ブロモ-2-(2-(4-ブトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.53 分)

MS (ACPI+, m/e) 374 (M+1)

参考例 107

6-ブロモ-2-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.74 分)

MS (ACPI+, m/e) 392 (M+1)

参考例 108

6-ブロモ-2-(2-(3-クロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.19 分)

MS (ACPI+, m/e) 336 (M+1)

参考例 109

6-ブロモ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

10 HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.77 分)

MS (ACPI+, m/e) 372 (M+1)

参考例 110

6-ブロモ-2-(3-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.53 分)

15 MS (ACPI+, m/e) 346 (M+1)

参考例 111

6-ブロモ-2-(2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.22 分)

20 MS (ACPI+, m/e) 360 (M+1)

参考例 112

6-クロロ-3-ニトロ-2-ピリジンアミン (2.0 g), フェニルボロン酸 (2.1 g), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.3 g), 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (35 ml), トルエン (40 ml), テトラヒドロフラン (20 ml) の混合物をアルゴン気流中 90 °C で 12 時間かき混ぜた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) と水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、3-ニトロ-6-フェニル-2-ピリジンアミン (1.3 g, 53 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.49–7.54 (3H, m), 8.00–8.05 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3501, 3382, 1617, 1586, 1578, 1271, 1244  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.86 分)

5 MS (ESI,  $m/e$ ) 216 ( $M+1$ )

#### 参考例 113

3-ニトロ-6-フェニル-2-ピリジンアミン (参考例 112 の化合物) (0.8 g), 鉄粉 (1.3 g), メタノール (7 ml) の懸濁液を氷冷し、濃塩酸 (3 ml) を滴下した。滴下終了後、室温で 10 分間、80  $^{\circ}\text{C}$  で 50 分間かき混ぜた。反応混合物を氷に注ぎ、  
10 8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した (その際、不溶物はセライトを用いて濾去した)。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、6-フェニル-2,3-ピリジンジアミン (0.7 g, 99 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00–3.60 (2H, broad s), 4.00–4.60 (2H, broad s), 6.95  
15 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.22–7.41 (3H, m), 7.87 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3337, 1622, 1470, 754, 696  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.31 分)

MS (ESI,  $m/e$ ) 186 ( $M+1$ )

20 参考例 114

6-クロロ-3-ニトロ-2-ピリジンアミン (1.2 g), フェノール (3.1 g), ナトリウムメトキシド (0.4 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、12 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルと飽和重曹水に分配した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10, v/v) で溶出する  
25 画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、3-ニトロ-6-フェノキシ-2-ピリジンアミン (1.1 g, 66 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.27 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.10–7.46 (7H, m), 8.41 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3372, 1620, 1447, 1250  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.84 分)

MS (ESI, m/e) 232 (M+1)

参考例 115

- 5 3-ニトロ-6-フェノキシ-2-ピリジンアミン (参考例 114 の化合物) (0.1 g),  
パラジウム-炭素 (10 mg), メタノール (2 ml) の懸濁液を水素気流下、室温で  
10 時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカ  
ゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出する  
画分を減圧濃縮して、6-フェノキシ-2,3-ピリジンジアミン (0.06 g, 59 %) を得  
た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50-3.00 (2H, broad s), 4.00-4.50 (2H, broad s), 6.12  
(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.02-7.20 (3H, m), 7.29-  
7.36 (2H, m) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3328, 1622, 1591, 1464, 1238, 693  $\text{cm}^{-1}$

- 15 HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 2.31 分)

MS (ESI, m/e) 202 (M+1)

実施例 1

- 6-ブromo-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (参考例 2 の  
化合物) (21.3 g), フェニルボロン酸 (22.2 g), テトラキス(トリフェニルホ  
20 スフィン)パラジウム(0) (7.60 g), 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (175 ml), トル  
エン (525 ml), テトラヒドロフラン (175 ml) の混合物をアルゴン気流中  
90  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間かき混ぜた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3:1, v/v) と  
水に分配した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取  
して、2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (14.0  
25 g, 66 %) を得た。クロロホルム-メタノールより再結晶。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.09-7.14 (1H, m), 7.36-7.56 (4H, m),  
7.75-7.88 (4H, m), 8.30 (1H, s), 8.66 (1H, s) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3098, 1489, 1267, 1055  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.05 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

出発物質として参考例 2~42 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 1 の方法に準じて以下の実施例 2~96 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

5 実施例 2

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.82 分)

MS (ESI+, m/e) 316 (M+1)

実施例 3

10 2-(3-クロロフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.20 分)

MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

実施例 4

6-フェニル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジ

15 ン

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 3.39 分)

MS (ESI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 5

2-(5-メチル-2-チエニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 3.33 分)

MS (ESI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 6

2-(4-メトキシベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 2.82 分)

25 MS (ESI+, m/e) 316 (M+1)

実施例 7

2-(2-シクロペンチルエチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.03 分)

MS (ESI+, m/e) 292 (M+1)

## 実施例 8

6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.95 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

## 5 実施例 9

6-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.89 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

## 実施例 10

- 10 2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.89 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

## 実施例 11

- 15 2-(3-クロロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.35 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

## 実施例 12

- 20 6-(2-フルオロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.52 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

## 実施例 13

- 25 6-(2-フルオロフェニル)-2-(5-メチル-2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.95 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

## 実施例 14

6-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.87 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 15

2-(2-シクロペンチルエチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.08 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

実施例 16

6-(2-フルオロフェニル)-2-(フェノキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.11 分)

- 10 MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 17

2-(2-メトキシフェニル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.23 分)

MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

- 15 実施例 18

2-(3-メトキシフェニル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.30 分)

MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

実施例 19

- 20 2-(4-メトキシフェニル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.17 分)

MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

実施例 20

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 25 ン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.18 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

実施例 21

2-(3-クロロフェニル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン



HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 3.60 分)

MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 22

6-(1-ナフチル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピ

5 リジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.73 分)

MS (APCI+, m/e) 406 (M+1)

実施例 23

2-(5-メチル-2-チエニル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

10 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.24 分)

MS (APCI+, m/e) 342 (M+1)

実施例 24

2-(4-メトキシベンジル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.16 分)

15 MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

実施例 25

2-(2-シクロペンチルエチル)-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.33 分)

MS (APCI+, m/e) 342 (M+1)

20 実施例 26

2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.96 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 27

25 6-(3-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 2.91 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 28

2-(3-クロロフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 3.28 分)

MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

実施例 29

2-(4-メトキシベンジル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 2.90 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

実施例 30

2,6-ビス(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.01 分)

10 MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 31

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 80 % (保持時間 2.91 分)

15 MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

実施例 32

6-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 81 % (保持時間 3.45 分)

20 MS (APCI+, m/e) 386 (M+1)

実施例 33

2-(2-メトキシフェニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.29 分)

25 MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 34

2-(3-メトキシフェニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.39 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 35

2-(4-メトキシフェニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン

- 5 HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.25 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 36

2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-  
イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

- 10 HPLC (220 nm) 純度 85 % (保持時間 3.27 分)

MS (APCI+, m/e) 384 (M+1)

実施例 37

2-(3-クロロフェニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-  
b]ピリジン

- 15 HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.73 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

実施例 38

2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-  
1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

- 20 HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.85 分)

MS (APCI+, m/e) 424 (M+1)

実施例 39

2-(5-メチル-2-チエニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン

- 25 HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 3.35 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 40

2-(4-メトキシベンジル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.22 分)

MS (APCI+, m/e) 384 (M+1)

実施例 41

2-(2-シクロペンチルエチル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ

5 [4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.37 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 42

4-[2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリ

10 ル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.90 分)

MS (APCI+, m/e) 327 (M+1)

実施例 43

4-[2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリ

15 ル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.02 分)

MS (APCI+, m/e) 327 (M+1)

実施例 44

4-[2-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリ

20 ル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.86 分)

MS (APCI+, m/e) 327 (M+1)

実施例 45

4-[2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]ベ

25 ンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.88 分)

MS (APCI+, m/e) 341 (M+1)

実施例 46

4-[2-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 82 % (保持時間 3.33 分)

MS (APCI+, m/e) 331 (M+1)

実施例 47

4-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イ  
5 ル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.52 分)

MS (APCI+, m/e) 381 (M+1)

実施例 48

4-[2-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニ  
10 ル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.82 分)

MS (APCI+, m/e) 341 (M+1)

実施例 49

4-[2-(2-シクロペンチルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニ  
15 トリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.01 分)

MS (APCI+, m/e) 317 (M+1)

実施例 50

2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-  
20 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.65 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

実施例 51

2-(3-メトキシフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-  
25 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 88 % (保持時間 2.74 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

実施例 52

2-(4-メトキシフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.63 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

5 実施例 53

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 2.62 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

10 実施例 54

2-(3-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.03 分)

MS (APCI+, m/e) 384 (M+1)

15 実施例 55

6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.25 分)

MS (APCI+, m/e) 434 (M+1)

20 実施例 56

2-(4-メトキシベンジル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.57 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

25 実施例 57

2-(2-シクロペンチルエチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 2.80 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

## 実施例 58

6-(2-フルオロフェニル)-2-[(フェニルチオ)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.04 分)

5 MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

## 実施例 59

6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.91 分)

MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

## 10 実施例 60

2-ベンジル-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.81 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

## 実施例 61

15 6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.90 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

## 実施例 62

2-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリ

20 ジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.93 分)

MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

## 実施例 63

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリ

25 ジン

HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 2.76 分)

MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

## 実施例 64

2-(4-クロロベンジル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.11 分)

MS (APCI+, m/e) 338 (M+1)

実施例 65

6-(2-フルオロフェニル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリ

5 ジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.06 分)

MS (APCI+, m/e) 316 (M+1)

実施例 66

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジ

10 ン

HPLC (220 nm) 純度 87 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 382 (M+1)

実施例 67

2-(4-ベンゾイルフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジ

15 ン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.54 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

実施例 68

2-(フェノキシメチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.98 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

実施例 69

6-フェニル-2-[(フェニルチオ)メチル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.95 分)

25 MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

実施例 70

6-フェニル-2-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.88 分)

MS (APCI+, m/e) 300 (M+1)



## 実施例 71

2-ベンジル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.76 分)

MS (APCI+, m/e) 286 (M+1)

## 5 実施例 72

2-(3-メトキシベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.84 分)

MS (APCI+, m/e) 316 (M+1)

## 実施例 73

## 10 2-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.88 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 74

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

## 15 HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 2.68 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 75

2-(4-クロロベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.02 分)

## 20 MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

## 実施例 76

6-フェニル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.97 分)

MS (APCI+, m/e) 298 (M+1)

## 25 実施例 77

2-(3-フェノキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.48 分)

MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

## 実施例 78

2-(4-ベンゾイルフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.38 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

実施例 79

- 5 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.25 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

実施例 80

- 10 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.44 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 81

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.31 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 82

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.30 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

実施例 83

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.66 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

実施例 84

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.58 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

実施例 85

- 5 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.74 分)

MS (APCI+, m/e) 410 (M+1)

実施例 86

- 10 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.47 分)

MS (APCI+, m/e) 371 (M+1)

実施例 87

- 15 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.42 分)

- 20 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.79 分)

MS (APCI+, m/e) 402 (M+1)

実施例 88

- 25 6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(2-ナフチルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

実施例 89

- 25 2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.29 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

## 実施例 91

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.25 分)

- 5 MS (APCI+, m/e) 416 (M+1)

## 実施例 92

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(2-チエニルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.27 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

- 10 実施例 93

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.44 分)

MS (APCI+, m/e) 379 (M+1)

- 15 実施例 94

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[(4-クロロフェノキシ)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.90 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

- 20 実施例 95

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[4-(メチルチオ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.49 分)

MS (APCI+, m/e) 372 (M+1)

- 25 実施例 96

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.19 分)

MS (APCI+, m/e) 400 (M+1)

## 実施例 97

- 6-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (参考例 23 の化合物) (140 mg), 2-(トリブチルスタニル)フラン (185 mg), ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) の混合物をアルゴン気流中 80 °C で 24 時間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1 : 1, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (55 mg, 41 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J = 3.4, 1.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.24 (1H, s), 8.36 (1H, s) ppm

IR (KBr) ν 2928, 1516, 1263, 1236 cm<sup>-1</sup>

- HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.66 分)

MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

出発物質として参考例 2~42 の化合物と各種のトリブチルスズ化合物を適宜選択し、実施例 97 の方法に準じて以下の実施例 98~145 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 98

6-(2-フリル)-2-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.74 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

## 25 実施例 99

6-(2-フリル)-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.83 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

## 実施例 100

6-(2-フリル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.70 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 101

5 2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.70 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

実施例 102

2-(3-クロロフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

10 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.16 分)

MS (APCI+, m/e) 296 (M+1)

実施例 103

6-(2-フリル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.37 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

実施例 104

6-(2-フリル)-2-(5-メチル-2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.76 分)

20 MS (APCI+, m/e) 282 (M+1)

実施例 105

6-(2-フリル)-2-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.68 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

25 実施例 106

6-(2-フリル)-2-(フェノキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.91 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 107

2-(2-シクロペンチルエチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.91 分)

MS (APCI+, m/e) 282 (M+1)

実施例 108

5 6-(2-フリル)-2-[(フェニルチオ)メチル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.61 分)

MS (APCI+, m/e) 308 (M+1)

実施例 109

6-(2-フリル)-2-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

10 HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 2.74 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

実施例 110

2-ベンジル-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.61 分)

15 MS (APCI+, m/e) 276 (M+1)

実施例 111

6-(2-フリル)-2-(3-メトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.70 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

20 実施例 112

2-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 2.74 分)

MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

実施例 113

25 2-(4-クロロベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.93 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

実施例 114

6-(2-フリル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.89 分)

MS (APCI+, m/e) 288 (M+1)

実施例 115

6-(2-フリル)-2-(3-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 85 % (保持時間 3.49 分)

MS (APCI+, m/e) 354 (M+1)

実施例 116

2-(4-ベンゾイルフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.39 分)

10 MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

実施例 117

2-(フェノキシメチル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.05 分)

MS (APCI+, m/e) 308 (M+1)

15 実施例 118

2-[(フェニルチオ)メチル]-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 2.99 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 119

20 2-(2-フェニルエチル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 2.84 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

実施例 120

2-ベンジル-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.73 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 121

2-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.84 分)



MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

実施例 122

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 88 % (保持時間 2.66 分)

5 MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

実施例 123

2-(4-クロロベンジル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.04 分)

MS (APCI+, m/e) 326 (M+1)

10 実施例 124

2-(3-フェノキシフェニル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 125

15 2-(3-メトキシベンジル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.82 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

実施例 126

2-[(E)-2-フェニルエテニル]-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.00 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

実施例 127

2-(4-ベンゾイルフェニル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.52 分)

25 MS (APCI+, m/e) 382 (M+1)

実施例 128

2-(4-フルオロベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 2.82 分)

MS (APCI+, m/e) 294 (M+1)

## 実施例 129

2-(3-クロロベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.99 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

## 5 実施例 130

2-(2,4-ジフルオロベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 84 % (保持時間 2.85 分)

MS (APCI+, m/e) 312 (M+1)

## 実施例 131

## 10 2-(3,4-ジクロロベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.25 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

## 実施例 132

6-(2-フリル)-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジ

## 15 ン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.20 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

## 実施例 133

6-(2-フリル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリ

## 20 ジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.24 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

## 実施例 134

6-(2-フリル)-2-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

## 25 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.89 分)

MS (APCI+, m/e) 321 (M+1)

## 実施例 135

6-(2-フリル)-2-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 84 % (保持時間 2.91 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

実施例 136

6-(2-フリル)-2-(2-ナフチルメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.15 分)

5 MS (APCI+, m/e) 326 (M+1)

実施例 137

2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 2.75 分)

10 MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 138

6-(2-フリル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.66 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

15 実施例 139

6-(2-フリル)-2-(2-チエニルメチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.54 分)

MS (APCI+, m/e) 282 (M+1)

実施例 140

20 6-(2-フリル)-2-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.93 分)

MS (APCI+, m/e) 329 (M+1)

実施例 141

25 2-[(4-クロロフェノキシ)メチル]-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.19 分)

MS (APCI+, m/e) 326 (M+1)

実施例 142

2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.65 分)

MS (APCI+, m/e) 350 (M+1)

5 実施例 143

6-(2-フリル)-2-[4-(メチルチオ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.93 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

実施例 144

10 2-(2-クロロベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.85 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

実施例 145

2-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメチル]-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15 ン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.34 分)

MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

実施例 146

- 20 2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (実施例 1 の化合物) (50 mg), 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン樹脂 (PS-BEMP, 2.2 mmol/g) (113 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の混合物を室温で 30 分間振盪した後、ヨードメタン (28 mg) を加え、室温でさらに 1 時間振盪した。樹脂を濾去した後、濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム-ヘキサン (1:1:4~1:1:0, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、2-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (22 mg, 41 %) を単離した (反応後、2 成分の異性体の混合物が得られるが、より高極性な成分が目的化合物である)。
- 25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 4.43 (3H, s), 7.00–7.05 (1H, m), 7.37–7.61 (6H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.06–8.15 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  1472, 1397, 1292, 1252  $\text{cm}^{-1}$

5 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.87 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 316 ( $M+1$ )

出発物質として実施例 1 の化合物と各種のアルキルハライドを適宜選択し、実施例 146 の方法に準じて以下の実施例 147～153 の化合物を合成した (ただし、反応時間は 15 時間)。

10 実施例 147

1-(2-メトキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 3.06 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 360 ( $M+1$ )

15 実施例 148

1-(シクロヘキシルメチル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.70 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 398 ( $M+1$ )

20 実施例 149

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.50 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 406 ( $M+1$ )

25 実施例 150

2-(3-メトキシフェニル)-1-(3-フェノキシプロピル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.50 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 436 ( $M+1$ )

## 実施例 151

N-[3-[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]プロピル]フタルイミド

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.31 分)

5 MS (APCI+, m/e) 489 (M+1)

## 実施例 152

1-デシル-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.32 分)

MS (APCI+, m/e) 442 (M+1)

## 10 実施例 153

酢酸 2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェニル

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.36 分)

MS (APCI+, m/e) 450 (M+1)

## 15 実施例 154

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (実施例 1 の化合物) (250 mg), 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン樹脂 (PS-BEMP, 2.2 mmol/g) (566 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 30 分間振盪した後、プロ  
20 モ酢酸 tert-ブチル (194 mg) を加え、室温でさらに 1 時間振盪した。樹脂を濾去した後、濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥

(MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2~1:1:1.5, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して、[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-  
25 イル]酢酸 tert-ブチルを単離した。

[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]酢酸 tert-ブチル (209 mg) に 4 N 塩化水素 (酢酸エチル溶液) (8.0 ml) を加え、室温で 5 時間かき混ぜて加水分解した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、

[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]酢酸  
(129 mg, 43 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.02-7.07 (1H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 7.79-7.92 (4H, m), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, s) ppm

5 IR (KBr) ν 3368, 1634, 1478, 1362 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.73 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

#### 実施例 155

[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]酢  
10 酸 (実施例 154 の化合物) (100 mg), グリシン tert-ブチル塩酸塩 (56 mg),  
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) (80  
mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (56 mg), N,N-ジイソプロピル  
エチルアミン (108 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で  
3 日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水  
15 洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、[[[2-(3-メトキシフ  
ェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]アセチル]アミノ] 酢  
酸 tert-ブチル (78 mg, 60 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 3.95 (3H, s), 3.95 (2H, d, J = 5.0 Hz),  
5.38 (2H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.36-7.58 (6H, m), 7.95 (1H, d, J = 1.6  
20 Hz), 8.05-8.12 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.4 Hz) ppm

IR (KBr) ν 2980, 1748, 1667, 1292 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.24 分)

MS (APCI+, m/e) 473 (M+1)

#### 実施例 156

25 [[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]  
アセチル]アミノ] 酢酸 tert-ブチル (実施例 155 の化合物) (50 mg) に 4 N 塩  
化水素 (酢酸エチル溶液) (10.0 ml) を加え、室温で 5 時間かき混ぜて加水分解  
した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥  
(MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、[[[2-(3-メトキシフェニル)-

6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]アセチル]アミノ]酢酸 (19 mg, 42 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.87 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.58 (2H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.39-7.59 (4H, m), 7.79-7.97 (4H, m), 8.65 (1H, s),

5 8.66 (1H, s), 8.97 (1H, t, J = 5.6 Hz) ppm

IR (KBr) ν 3015, 1688, 1591, 1478 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 2.59 分)

MS (APCI+, m/e) 417 (M+1)

#### 実施例 157

10 酢酸 2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェニル (実施例 153 の化合物) (177 mg) をテトラヒドロフラン-メタノール (1 : 1, v/v, 20 ml) に溶解し、2 N 水酸化リチウム溶液 (6.8 ml) を加えた。室温で 1.5 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥

15 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノール (133 mg, 83 %) を得た。テトラヒドロフラン-酢酸エチルより再結晶。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.88 (3H, s), 5.89 (2H, s), 6.79-6.92 (2H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.41-7.58 (5H, m), 7.76-7.80 (2H, m),

20 7.93-8.00 (2H, m), 8.59 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.75 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10.96 (1H, s) ppm

IR (KBr) ν 3063, 1468, 1404, 1238 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.30 分)

MS (ESI+, m/e) 408 (M+1)

#### 25 実施例 158

2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノール (実施例 157 の化合物) (41 mg), プロモ酢酸エチル (18 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の溶液に炭酸カリウム (19 mg) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機



層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、[2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸エチル (37 mg, 74 %) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.59 分)

5 MS (APCI+, m/e) 494 (M+1)

#### 実施例 159

[2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸エチル (実施例 158 の化合物) (28 mg) をテトラヒドロフラン-エタノール (1:1, v/v, 3.6 ml) に溶解し、2 N 水酸化リチウム溶液 (1.2 ml) を加えた。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、2 N 塩酸を加えて pH 3 に調整し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3:1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、[2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸 (15 mg, 55 %) を得た。

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 4.85 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.94-7.05 (3H, m), 7.28-7.55 (6H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 7.96-8.03 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, s) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3403, 1605, 1474, 1235  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.27 分)

20 MS (APCI+, m/e) 466 (M+1)

#### 実施例 160

出発物質として実施例 157 の化合物と 4-ブromo酢酸エチルを選択し、実施例 158~159 の方法に準じて 4-[2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸を合成した。

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.95 (2H, quintet,  $J = 6.7$  Hz), 2.39 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.89-7.07 (3H, m), 7.27-7.56 (6H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.56 (1H, s) ppm

IR (KBr)  $\nu$  2940, 1713, 1470, 1244  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.34 分)

MS (APCI+, m/e) 494 (M+1)

#### 実施例 161

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (実施例 1  
5 の化合物) (80 mg), 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペ  
ルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン樹脂 (PS-BEMP, 2.2 mmol/g) (181 mg), N,N-  
ジメチルホルムアミド (3.2 ml) の混合物を室温で 1 時間振盪した後、4-フルオ  
ロベンジルクロリド (46 mg) を加え、室温でさらに 15 時間振盪した。樹脂を濾  
去した後、濾液を減圧濃縮、残留物を分取 HPLC に付し、目的画分を濃縮した後ジ  
10 クロロメタンと飽和重曹水に分配した。有機層を PTFE フィルターチューブで分液  
し、減圧濃縮して、1-(4-フルオロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニ  
ル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (84 mg, 78 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96 (3H, s), 5.91 (2H, s), 7.01-7.12 (3H, m), 7.39-7.57  
(8H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.09-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, d, J =  
15 1.8 Hz) ppm

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.72 分)

MS (APCI+, m/e) 410 (M+1)

出発物質として実施例 1 の化合物と各種のアルキルハライドを適宜選択し、実  
施例 161 の方法に準じて以下の実施例 162~206 の化合物を合成した。

#### 20 実施例 162

1-(2-フルオロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-  
b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.52 分)

MS (APCI+, m/e) 410 (M+1)

#### 25 実施例 163

1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-  
b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.56 分)

MS (APCI+, m/e) 410 (M+1)

## 実施例 164

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.59 分)

5 MS (APCI+, m/e) 428 (M+1)

## 実施例 165

1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.62 分)

10 MS (APCI+, m/e) 428 (M+1)

## 実施例 166

1-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.65 分)

15 MS (APCI+, m/e) 428 (M+1)

## 実施例 167

1-(2-クロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.66 分)

20 MS (APCI+, m/e) 426 (M+1)

## 実施例 168

1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.01 分)

25 MS (APCI+, m/e) 460 (M+1)

## 実施例 169

1-(3-ブロモベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.74 分)

MS (APCI+, m/e) 470 (M+1)

実施例 170

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.71 分)

MS (APCI+, m/e) 460 (M+1)

実施例 171

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

10 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.75 分)

MS (APCI+, m/e) 460 (M+1)

実施例 172

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.78 分)

MS (APCI+, m/e) 460 (M+1)

実施例 173

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.84 分)

MS (APCI+, m/e) 476 (M+1)

実施例 174

2-(3-メトキシフェニル)-1-(2-メチルベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.65 分)

MS (APCI+, m/e) 406 (M+1)

実施例 175

2-(3-メトキシフェニル)-1-(4-メチルベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.72 分)

MS (APCI+, m/e) 406 (M+1)

実施例 176

1-(3,4-ジメチルベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ

5 [4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.95 分)

MS (APCI+, m/e) 420 (M+1)

実施例 177

1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ

10 [4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.20 分)

MS (APCI+, m/e) 448 (M+1)

実施例 178

1-(3-メトキシベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-

15 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.71 分)

MS (APCI+, m/e) 422 (M+1)

実施例 179

1-(4-メトキシベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-

20 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.71 分)

MS (APCI+, m/e) 422 (M+1)

実施例 180

1-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ

25 [4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 452 (M+1)

実施例 181

2-(3-メトキシフェニル)-1-(2-ニトロベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 437 (M+1)

5 実施例 182

2-(3-メトキシフェニル)-1-(3-ニトロベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.52 分)

MS (APCI+, m/e) 437 (M+1)

10 実施例 183

2-(3-メトキシフェニル)-1-(4-ニトロベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.64 分)

MS (APCI+, m/e) 437 (M+1)

15 実施例 184

4-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]  
メチル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 3.53 分)

MS (APCI+, m/e) 417 (M+1)

20 実施例 185

1-[(1,1'-ビフェニル)-2-イルメチル]-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-  
イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 4.00 分)

MS (APCI+, m/e) 468 (M+1)

25 実施例 186

1-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメチル]-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-  
イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.10 分)

MS (APCI+, m/e) 468 (M+1)

## 実施例 187

2-(3-メトキシフェニル)-1-(1-ナフチルメチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.94 分)

5 MS (APCI+, m/e) 442 (M+1)

## 実施例 188

2-(3-メトキシフェニル)-1-(2-ナフチルメチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.95 分)

10 MS (APCI+, m/e) 442 (M+1)

## 実施例 189

1-ペンズヒドリル-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリ  
ジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.04 分)

15 MS (APCI+, m/e) 468 (M+1)

## 実施例 190

1-(9H-フルオレン-9-イル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 4.06 分)

20 MS (APCI+, m/e) 466 (M+1)

## 実施例 191

2-(3-メトキシフェニル)-1-(3-フェノキシベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.07 分)

25 MS (APCI+, m/e) 484 (M+1)

## 実施例 192

1-(4-ベンゾイルベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.88 分)

MS (APCI+, m/e) 496 (M+1)

実施例 193

4-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]  
メチル]安息香酸メチル

- 5 HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 450 (M+1)

実施例 194

[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル](フ  
エニル)酢酸メチル

- 10 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.71 分)

MS (APCI+, m/e) 450 (M+1)

実施例 195

2-(3-メトキシフェニル)-1-フェナシル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.62 分)

- 15 MS (APCI+, m/e) 420 (M+1)

実施例 196

1-(4-クロロフェナシル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-  
b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.82 分)

- 20 MS (APCI+, m/e) 454 (M+1)

実施例 197

1-(4-メトキシフェナシル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ  
[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.65 分)

- 25 MS (APCI+, m/e) 450 (M+1)

実施例 198

4-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]  
アセチル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.55 分)



MS (APCI+, m/e) 445 (M+1)

実施例 199

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.87 分)

MS (APCI+, m/e) 418 (M+1)

実施例 200

1-[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 10 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.38 分)

MS (APCI+, m/e) 411 (M+1)

実施例 201

1-エチル-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.27 分)

- 15 MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 202

1-(シクロプロピルメチル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.54 分)

- 20 MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 203

1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.15 分)

- 25 MS (APCI+, m/e) 412 (M+1)

実施例 204

1-イソブチル-2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.61 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

## 実施例 205

2-(3-メトキシフェニル)-1-(4-ペンテニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.68 分)

5 MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

## 実施例 206

4-[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.19 分)

10 MS (APCI+, m/e) 369 (M+1)

## 実施例 207

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (実施例 1 の化合物) (80 mg), 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペ  
15 ルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン樹脂 (PS-BEMP, 2.2 mmol/g) (326 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (4.5 ml) の混合物を室温で 1 時間振盪した後、3-ピリジ  
ルメチルクロリド塩酸塩 (52 mg) を加え、室温でさらに 15 時間振盪した。以下、  
実施例 222 の方法に準じて精製し、2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-(3-  
ピリジルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (67 mg, 65 %) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.68 分)

20 MS (APCI+, m/e) 393 (M+1)

出発物質として実施例 1 の化合物と各種のアルキルハライド塩酸塩 (又はアル  
キルハライド臭化水素酸塩) を適宜選択し、実施例 207 の方法に準じて以下の実  
施例 208~213 の化合物を合成した。

## 実施例 208

25 2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-(4-ピリジルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.60 分)

MS (APCI+, m/e) 393 (M+1)

## 実施例 209

2-[[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]キノリン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.67 分)

MS (APCI+, m/e) 443 (M+1)

5 実施例 210

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-(チアゾール-4-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 81 % (保持時間 3.28 分)

MS (APCI+, m/e) 399 (M+1)

10 実施例 211

N,N-ジエチル-N-[2-[2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]エチル]アミン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.64 分)

MS (APCI+, m/e) 401 (M+1)

15 実施例 212

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1-(2-ピペリジノエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.67 分)

MS (APCI+, m/e) 413 (M+1)

20 実施例 213

2-(3-メトキシフェニル)-1-(2-モルホリノエチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.59 分)

MS (APCI+, m/e) 415 (M+1)

25 実施例 214

5-ブromo-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール (参考例 44 の化合物) (129 mg), フェニルボロン酸 (171 mg), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (61 mg), 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (1.05 ml), トルエン (3.15 ml), テトラヒドロフラン (1.05 ml) の混合

物をアルゴン気流中 90 °C で 24 時間かき混ぜた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) と水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 6, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、

5 5-フェニル-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール (70 mg, 55 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.34-7.52 (3H, m), 7.60-7.75 (8H, m), 7.83 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.93 (1H, t, J = 1.3 Hz) ppm

IR (KBr) ν 1337, 1121, 1073, 829 cm<sup>-1</sup>

10 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.37 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

出発物質として参考例 43~45 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 215~219 の化合物を合成した。

実施例 215

15 5-フェニル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 5.14 分)

MS (APCI+, m/e) 298 (M+1)

実施例 216

2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-5-フェニルベンゾオキサゾール

20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.26 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 217

5-(2-フリル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.94 分)

25 MS (APCI+, m/e) 288 (M+1)

実施例 218

5-(2-フリル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 5.19 分)

MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 219

2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-5-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.06 分)

5 MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 220

5-ブロモ-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール (参考例 43 の化合物) (105 mg), p-クレゾール (45 mg), 炭酸カリウム (97 mg), 酸化銅(II) (70 mg), ピリジン (1.5 ml) の混合物をアルゴン気流中 130 °C で 24 時間かき

- 10 混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 硫酸水素カリウム溶液で洗浄、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 6, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、5-(4-メチルフェノキシ)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール (69 mg, 60 %) を得た。酢酸エチル-ヘキ
- 15 サンより再結晶。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.34 (3H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 16.6 Hz) ppm

- 20 IR (KBr) ν 1532, 1507, 1472, 1223 cm<sup>-1</sup>  
HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 5.30 分)  
MS (APCI+, m/e) 328 (M+1)

出発物質として参考例 43~44 の化合物と各種の置換フェノールを適宜選択し、実施例 220 の方法に準じて以下の実施例 221~222 の化合物を合成した。

25 実施例 221

2-[(E)-2-フェニルエテニル]-5-[4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノキシ]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.76 分)

MS (APCI+, m/e) 437 (M+1)

## 実施例 222

5-[4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノキシ]-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.00 分)

5 MS (APCI+, m/e) 505 (M+1)

## 実施例 223

6-ブロモ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (参考例 3 の化合物) (90 mg), フェニルボロン酸 (104 mg), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (38 mg), 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (0.82 ml), テトラヒドロフラン (3.3 ml) の混合物をアルゴン気流中 85 °C で 24 時間かき混ぜた後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) と水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム-ヘキサン (1 : 1 : 4, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、2, 6-ジフェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (20 mg, 22 %) を得た。クロロホルム-メタノールより再結晶。

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 2.78 分)

MS (ESI+, m/e) 272 (M+1)

出発物質として参考例 3, 11, 16 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 223 の方法に準じて以下の実施例 224~237 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 224

2-シクロヘキシル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 85 % (保持時間 2.74 分)

25 MS (ESI+, m/e) 278 (M+1)

## 実施例 225

6-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.88 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

## 実施例 226

2-シクロヘキシル-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.79 分)

MS (APCI+, m/e) 296 (M+1)

## 5 実施例 227

6-(1-ナフチル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.18 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

## 実施例 228

## 10 2-シクロヘキシル-6-(1-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.11 分)

MS (APCI+, m/e) 328 (M+1)

## 実施例 229

2-シクロヘキシル-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

## 15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.83 分)

MS (APCI+, m/e) 308 (M+1)

## 実施例 230

6-(3-メトキシフェニル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.87 分)

## 20 MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

## 実施例 231

2-シクロヘキシル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.13 分)

## 25 MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 232

4-(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.87 分)

MS (APCI+, m/e) 297 (M+1)

## 実施例 233

4-(2-シクロヘキシル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.71 分)

MS (APCI+, m/e) 303 (M+1)

## 5 実施例 234

6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 80 % (保持時間 2.58 分)

MS (APCI+, m/e) 350 (M+1)

## 実施例 235

## 10 2-シクロヘキシル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 2.48 分)

MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

## 実施例 236

## 15 6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.34 分)

MS (APCI+, m/e) 340 (M+1)

## 実施例 237

2-(2-ナフチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

## 20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.21 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

## 実施例 238

- 6-ブromo-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (参考例 3 の化合物) (90 mg), 2-(トリブチルスチル)フラン (305 mg), シクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (23 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) の混合物をアルゴン気流中 80 °C で 24 時間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム-ヘキサン (1 : 1 : 4, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して得
- 25



られる結晶を濾取して、6-(2-フリル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (49 mg, 57 %) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.66 分)

MS (APCI+, m/e) 262 (M+1)

- 5 出発物質として参考例 3, 11, 16 の化合物と各種のトリブチルスズ化合物を適宜選択し、実施例 238 の方法に準じて以下の実施例 239~241 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

実施例 239

- 10 2-シクロヘキシル-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.57 分)

MS (APCI+, m/e) 268 (M+1)

実施例 240

6-(2-フリル)-2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

- 15 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.18 分)

MS (APCI+, m/e) 312 (M+1)

実施例 241

2-(2-ナフチル)-6-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.31 分)

- 20 MS (APCI+, m/e) 328 (M+1)

出発物質として各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 67 の方法に準じて以下の実施例 242~254 の化合物を合成した。

実施例 242

6-ブromo-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

- 25 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.85 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

実施例 243

6-ブromo-2-(2-ナフチル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 5.41 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 244

6-ブロモ-2-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.83 分)

5 MS (APCI+, m/e) 274 (M+1)

実施例 245

6-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.12 分)

MS (APCI+, m/e) 288 (M+1)

10 実施例 246

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.81 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

実施例 247

15 6-ブロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 4.50 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 248

6-ブロモ-2-(2-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

20 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.41 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

実施例 249

6-ブロモ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.57 分)

25 MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

実施例 250

6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 4.95 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

## 実施例 251

6-ブロモ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.23 分)

MS (APCI+, m/e) 342 (M+1)

## 5 実施例 252

6-ブロモ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.30 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

## 実施例 253

## 10 3-(6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)ベンズアミド

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.65 分)

MS (APCI+, m/e) 317 (M+1)

## 実施例 254

6-ブロモ-2-(3-ブトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

## 15 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.71 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 255

3-(6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)ベンズアミド (実施例 253 の化合物)

(1.09 g), ピリジン (0.41 g), N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物

- 20 にオキサリルクロリド (0.52 g) を 0 °C で滴下した。0 °C で 50 分間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水、飽和重曹水、水で順次洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、3-(6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)ベンゾニトリル (949 mg, 92 %) を得た。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.84 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.45-8.53 (2H, m)

ppm

IR (KBr) ν 2232, 1333, 804 cm<sup>-1</sup>

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.57 分)

MS (ESI+, m/e) 299 (M+1)

出発物質として各種のカルボン酸を適宜選択し、参考例 67 の方法に準じて以下の実施例 256~266 の化合物を合成した。

実施例 256

- 5 6-ブロモ-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.42 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

実施例 257

6-ブロモ-2-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

- 10 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.28 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 258

6-ブロモ-2-(3-エトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.13 分)

- 15 MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

実施例 259

2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-ブロモベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.48 分)

MS (APCI+, m/e) 410 (M+1)

- 20 実施例 260

6-ブロモ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.07 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

実施例 261

- 25 6-ブロモ-2-(3-フェノキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.46 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

実施例 262

6-ブロモ-2-(5-メチル-2-チエニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.91 分)

MS (APCI+, m/e) 294 (M+1)

実施例 263

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-プロモベンゾオキサゾール

5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.92 分)

MS (APCI+, m/e) 314 (M+1)

実施例 264

2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)-6-プロモベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.31 分)

10 MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 265

6-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)キノリン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.40 分)

MS (APCI+, m/e) 325 (M+1)

15 実施例 266

6-プロモ-2-(3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.70 分)

MS (APCI+, m/e) 319 (M+1)

実施例 267

20 6-プロモ-2-(3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 266 の化合物)

(5.96 g), 臭化ニッケル (II) (204 mg), メタノール (100 ml), テトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (2.12 g) を 0 °C で少しずつ加えた。0 °C で 10 分間, 室温で 1 時間かき混ぜた後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、活性炭処理後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)アニリン (4.46 g, 83 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (2H, s), 6.86 (1H, ddd, J = 7.8, 2.3, 0.8 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.54-7.64 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3206, 1456, 1335  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 85 % (保持時間 3.28 分)

MS (APCI+, m/e) 289 (M+1)

#### 実施例 268

- 5     3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)アニリン (実施例 267 の化合物)  
(925 mg), トリエチルアミン (390 mg), テトラヒドロフラン (35 ml) の溶液  
にアセチルクロリド (276 mg) を室温で加えた。室温で 1 時間かき混ぜた後、反  
応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3:1, v/v) で抽出した。  
有機層を 1 N 塩酸, 水, 飽和重曹水, 水で順次洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を  
10 減圧留去し、結晶を濾取して、N-[3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェ  
ニル]アセトアミド (923 mg, 87 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.62  
(1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 7.96-  
8.00 (1H, m), 8.28 (1H, s) ppm

- 15 IR (KBr)  $\nu$  3274, 1663, 1564  $\text{cm}^{-1}$   
HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 4.00 分)  
MS (ESI+, m/e) 331 (M+1)

出発物質として実施例 267 の化合物とベンゾイルクロリドを選択し、実施例  
268 の方法に準じて以下の実施例 269 の化合物を合成した。

- 20 実施例 269  
N-[3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]ベンズアミド  
HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 4.72 分)  
MS (ESI+, m/e) 393 (M+1)

#### 実施例 270

- 25     3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)アニリン (実施例 267 の化合物)  
(925 mg), トリエチルアミン (490 mg), 4-ジメチルアミノピリジン (39 mg),  
テトラヒドロフラン (35 ml) の溶液にメタンサルホニルクロリド (440 mg) を室  
温で加えた。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで  
抽出した。有機層を 1 N 塩酸, 水, 飽和重曹水, 水で順次洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )

後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、N-[3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]メタンスルホンアミド (686 mg, 58 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンより再結晶。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.07 (3H, s), 7.44-7.48 (1H, m), 7.55-7.63 (2H, m),  
5 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 10.13 (1H, s) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3270, 1321, 1159  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 4.10 分)

MS (ESI+,  $m/e$ ) 367 ( $M+1$ )

#### 10 実施例 271

3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)アニリン (実施例 267 の化合物)

(925 mg) のピリジン (15 ml) 溶液にイソシアン酸エチル (680 mg) を室温で加えた。室温で 3 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水、飽和重曹水、  
15 水で順次洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、N-[3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]-N'-エチル尿素 (986 mg, 86 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.09 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.15 (2H, quintet,  $J = 6.7$  Hz), 6.20 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 7.40-7.60 (3H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 8.12  
20 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.78 (1H, s) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3281, 1645, 1570  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 4.10 分)

MS (ESI+,  $m/e$ ) 360 ( $M+1$ )

#### 実施例 272

25 6-プロモ-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 242 の化合物)

(19.45 g) のクロロホルム (800 ml) 溶液に三臭化ホウ素 (100.05 g) を 0 °C で滴下し、室温で 4 時間、65 °C で 9 時間かき混ぜた。反応混合物を氷に注ぎ、室温で 30 分間かき混ぜた後、クロロホルム-テトラヒドロフラン (4 : 1, v/v) で

抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、

3-(6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェノール (16.46 g, 89 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.03 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.4, 0.9$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.54-7.65 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J =$

5 1.8 Hz), 9.95 (1H, s) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3094, 1460, 1300  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.14 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 290 ( $M+1$ )

#### 実施例 273

10 3-(6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェノール (実施例 272 の化合物)

(1.02 g) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に 2-ヨードプロパン (0.68

g) と炭酸カリウム (0.63 g) を 50  $^{\circ}\text{C}$  で加え、50  $^{\circ}\text{C}$  で 1.5 時間かき混ぜた。2-

ヨードプロパン (0.34 g) と炭酸カリウム (0.31 g) を追加し、50  $^{\circ}\text{C}$  でさらに 1

時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 :

15 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去、残留物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 20 ~

1 : 6, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して、6-ブロモ-2-(3-イソプロポキシフェ

ニル)ベンゾオキサゾール (896 mg, 77 %) を単離した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 4.69 (1H, septet,  $J = 6.0$

20 Hz), 7.08 (1H, ddd,  $J = 8.4, 2.6, 1.0$  Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.63 (1H, d,

$J = 8.8$  Hz), 7.73-7.82 (3H, m) ppm

IR (KBr)  $\nu$  2975, 1557, 1265  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.30 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 332 ( $M+1$ )

25 出発物質として実施例 272 の化合物と各種のアルキルハライドを適宜選択し、

実施例 273 の方法に準じて以下の実施例 274~279 の化合物を合成した。

#### 実施例 274

6-ブロモ-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 6.33 分)



MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

実施例 275

6-ブromo-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.90 分)

5 MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 276

6-ブromo-2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.75 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

10 実施例 277

6-ブromo-2-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.29 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

実施例 278

15 2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-ブromoベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.41 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

実施例 279

[3-(6-ブromoベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]酢酸 tert-ブチル

20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.12 分)

MS (APCI+, m/e) 404 (M+1)

実施例 280

[3-(6-ブromoベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]酢酸 tert-ブチル (実施例 279 の化合物) (2.22 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 4 N 塩酸-

25 酢酸エチル (50 ml) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、[3-(6-ブromoベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]酢酸 (1.27 g, 66 %) を得た。テトラヒドロフラン-酢酸エチルより再結晶。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.83 (2H, s), 7.19-7.25 (1H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  2913, 1717, 1327  $\text{cm}^{-1}$

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.06 分)

5 MS (APCI+,  $m/e$ ) 348 ( $M+1$ )

#### 実施例 281

[3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]酢酸 (実施例 280 の化合物) (1.17 g) をテトラヒドロフラン (35 ml) に溶解し、オキサリルクロリド (0.51 g) と  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (15  $\mu\text{l}$ ) を順次加えた。室温で 2 時間  
10 かき混ぜた後、溶媒と過剰のオキサリルクロリドを減圧留去した。残留物をテトラヒドロフラン (11 ml) に溶解し、40 % メチルアミン水溶液 (9 ml) を 0  $^{\circ}\text{C}$  で加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、2-[3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェ  
15 ノキシ]- $N$ -メチルアセトアミド (1.16 g, 96 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95 (3H, d,  $J = 5.0$  Hz), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H, broad s), 7.11 (1H, ddd,  $J = 8.4, 2.8, 1.2$  Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, ddd,  $J = 8.0, 1.4, 0.7$  Hz) ppm

IR (KBr)  $\nu$  3330, 1678, 1055  $\text{cm}^{-1}$

20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.98 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 361 ( $M+1$ )

出発物質として実施例 272 の化合物と各種のアルキルハライドを適宜選択し、実施例 273 の方法に準じて以下の実施例 282~284 の化合物を合成した。

#### 実施例 282

25 6-プロモ-2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.65 分)

MS (APCI+,  $m/e$ ) 348 ( $M+1$ )

#### 実施例 283

4-(3-(6-プロモベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.65 分)

MS (ACPI+, m/e) 357 (M+1)

実施例 284

6-ブromo-2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ベンゾオキサゾール

5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.30 分)

MS (ACPI+, m/e) 403 (M+1)

出発物質として参考例 46~51 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 1 の方法に準じて以下の実施例 285~302 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

10 実施例 285

2-(3-メチルフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.14 分)

MS (APCI+, m/e) 286 (M+1)

実施例 286

15 2-(3-エトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.27 分)

MS (APCI+, m/e) 316 (M+1)

実施例 287

6-フェニル-2-(3-プロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.49 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 288

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.40 分)

25 MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 289

2-(3-ブトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.68 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

## 実施例 290

2-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.19 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

## 5 実施例 291

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.24 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

## 実施例 292

10 2-(3-エトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.38 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

## 実施例 293

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-プロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジ

15 ン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.60 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

## 実施例 294

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピ

20 リジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.50 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

## 実施例 295

2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.79 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

## 実施例 296

6-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]  
ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.25 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

実施例 297

6-(2-フリル)-2-(3-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.03 分)

MS (APCI+, m/e) 276 (M+1)

実施例 298

2-(3-エトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.20 分)

10 MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

実施例 299

6-(2-フリル)-2-(3-プロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.43 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

15 実施例 300

6-(2-フリル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.34 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 301

20 2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.66 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 302

6-(2-フリル)-2-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.06 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

出発物質として参考例 2, 10, 15, 23 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、  
実施例 1 の方法に準じて以下の実施例 303~311 の化合物を合成した。その際、必

要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

実施例 303

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]

5   ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.17 分)

MS (APCI+, m/e) 372 (M+1)

実施例 304

2-(フェノキシメチル)-6-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジ

10   ン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.46 分)

MS (APCI+, m/e) 328 (M+1)

実施例 305

2,6-ビス[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15   HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.45 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 306

6-(2-アセチルフエニル)-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 2.97 分)

20   MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

実施例 307

6-(2-アセチルフエニル)-2-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 2.76 分)

25   MS (APCI+, m/e) 388 (M+1)

実施例 308

6-(2-アセチルフエニル)-2-(フェノキシメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.05 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

## 実施例 309

6-(2-アセチルフェニル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.04 分)

5 MS (APCI+, m/e) 340 (M+1)

## 実施例 310

2-(3-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 2.20 分)

MS (APCI+, m/e) 303 (M+1)

## 10 実施例 311

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 2.01 分)

MS (APCI+, m/e) 347 (M+1)

出発物質として参考例 52~59 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例

15 1 の方法に準じて以下の実施例 312~335 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 312

2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.07 分)

20 MS (APCI+, m/e) 372 (M+1)

## 実施例 313

2-[3-(3-ブテニルオキシ)フェニル]-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.56 分)

MS (APCI+, m/e) 342 (M+1)

## 25 実施例 314

2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.86 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

## 実施例 315

2-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.89 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

実施例 316

- 5 2-[3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.11 分)

MS (APCI+, m/e) 384 (M+1)

実施例 317

- 10 2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.69 分)

MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 318

- 15 6-フェニル-2-[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.81 分)

MS (APCI+, m/e) 392 (M+1)

実施例 319

2-(3-エトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 20 HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.33 分)

MS (APCI+, m/e) 300 (M+1)

実施例 320

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 25 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.18 分)

MS (APCI+, m/e) 390 (M+1)

実施例 321

2-[3-(3-ブテニルオキシ)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン



HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.66 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 322

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-

5 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.97 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

実施例 323

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ

10 [4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.02 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

実施例 324

2-[3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ

15 [4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.20 分)

MS (APCI+, m/e) 402 (M+1)

実施例 325

2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ

20 [4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.79 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

実施例 326

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ

25 [4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.91 分)

MS (APCI+, m/e) 410 (M+1)

実施例 327

2-(3-エトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.41 分)

MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

実施例 328

6-(2-フリル)-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.07 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

実施例 329

2-[3-(3-ブテニルオキシ)フェニル]-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.52 分)

10 MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 330

6-(2-フリル)-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.84 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

15 実施例 331

6-(2-フリル)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.89 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

20 実施例 332

2-[3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.10 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

25 実施例 333

2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.65 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 334

6-(2-フリル)-2-[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.81 分)

5 MS (APCI+, m/e) 382 (M+1)

## 実施例 335

2-(3-エチルフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.26 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

- 10 出発物質として参考例 49 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 1 の方法に準じて以下の実施例 336~351 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 336

6-(3-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピ

15 リジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.58 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

## 実施例 337

6-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピ

20 リジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.51 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

## 実施例 338

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-

25 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.63 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

## 実施例 339

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.68 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

5 実施例 340

6-(2-クロロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.66 分)

MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

10 実施例 341

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.76 分)

MS (APCI+, m/e) 398 (M+1)

15 実施例 342

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.87 分)

MS (APCI+, m/e) 398 (M+1)

20 実施例 343

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.91 分)

MS (APCI+, m/e) 414 (M+1)

25 実施例 344

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.41 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

## 実施例 345

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.50 分)

5 MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

## 実施例 346

6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.43 分)

10 MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

## 実施例 347

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.96 分)

15 MS (APCI+, m/e) 422 (M+1)

## 実施例 348

2-(3-イソプロポキシフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.65 分)

20 MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

## 実施例 349

3-[2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.51 分)

25 MS (APCI+, m/e) 355 (M+1)

## 実施例 350

N-[3-[2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]フェニル]アセトアミド

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.12 分)

MS (APCI+, m/e) 387 (M+1)

実施例 351

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 5 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.98 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

出発物質として実施例 97 の化合物と各種のアルキルハライドを適宜選択し、実施例 161 の方法に準じて以下の実施例 352~359 の化合物を合成した。

実施例 352

- 10 2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.93 分)

MS (ESI+, m/e) 350 (M+1)

実施例 353

- 15 2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.10 分)

MS (ESI+, m/e) 394 (M+1)

実施例 354

- 20 1-(シクロプロピルメチル)-2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.35 分)

MS (ESI+, m/e) 390 (M+1)

実施例 355

- 25 2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.44 分)

MS (ESI+, m/e) 392 (M+1)

実施例 356

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1-(4-ペンテニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.50 分)

MS (ESI+, m/e) 404 (M+1)

5 実施例 357

4-[2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.11 分)

MS (ESI+, m/e) 403 (M+1)

10 実施例 358

2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.62 分)

MS (ESI+, m/e) 440 (M+1)

15 実施例 359

酢酸 2-[[2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェニル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.43 分)

MS (ESI+, m/e) 484 (M+1)

- 20 出発物質として実施例 359 の化合物を選択し、実施例 157 の方法に準じて以下の実施例 360 の化合物を合成した。

実施例 360

2-[[2-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノール

- 25 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.21 分)

MS (ESI+, m/e) 442 (M+1)

出発物質として実施例 301 の化合物と各種のアルキルハライドを適宜選択し、実施例 161 の方法に準じて以下の実施例 361~366 の化合物を合成した。

実施例 361

2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.48 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

実施例 362

- 5 2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.63 分)

MS (APCI+, m/e) 392 (M+1)

実施例 363

- 10 2-(3-ブトキシフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.90 分)

MS (APCI+, m/e) 388 (M+1)

実施例 364

- 15 2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1-(4-ペンテニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 4.02 分)

MS (APCI+, m/e) 402 (M+1)

実施例 365

- 20 4-[2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.59 分)

MS (APCI+, m/e) 401 (M+1)

実施例 366

- 25 酢酸 2-[[2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェニル

HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 3.93 分)

MS (APCI+, m/e) 482 (M+1)



出発物質として実施例 366 の化合物を選択し、実施例 157 の方法に準じて以下の実施例 367 の化合物を合成した。

実施例 367

2-[[2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]メチル]フェノール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.85 分)

MS (ESI+, m/e) 440 (M+1)

出発物質として参考例 60~66 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 368~380 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

実施例 368

2-(3-メトキシフェニル)-5-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.04 分)

MS (ESI+, m/e) 302 (M+1)

実施例 369

2-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-5-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.15 分)

MS (ESI+, m/e) 316 (M+1)

20 実施例 370

2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]-5-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.24 分)

MS (ESI+, m/e) 316 (M+1)

実施例 371

25 2-[(E)-2-(3,4-ジクロロフェニル)エテニル]-5-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 5.44 分)

MS (ESI+, m/e) 366 (M+1)

実施例 372

2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-5-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.37 分)

MS (ESI+, m/e) 321 (M+1)

実施例 373

- 5 5-フェニル-2-[(E)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.42 分)

MS (ESI+, m/e) 382 (M+1)

実施例 374

5-(2-フリル)-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

- 10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.82 分)

MS (ESI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 375

2-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]-5-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.21 分)

- 15 MS (ESI+, m/e) 322 (M+1)

実施例 376

2-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-5-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 4.96 分)

MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

- 20 実施例 377

2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]-5-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.03 分)

MS (ESI+, m/e) 306 (M+1)

実施例 378

- 25 2-[(E)-2-(3,4-ジクロロフェニル)エテニル]-5-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 5.46 分)

MS (ESI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 379

5-(2-フリル)-2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.17 分)

MS (ESI+, m/e) 302 (M+1)

実施例 380

5-(2-フリル)-2-[(E)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エテニル]ベンゾオ

5 キサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.24 分)

MS (ESI+, m/e) 372 (M+1)

出発物質として参考例 43, 45, 60 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 381~389 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

実施例 381

2-(3-メトキシフェニル)-5-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.30 分)

15 MS (APCI+, m/e) 328 (M+1)

実施例 382

2,5-ビス[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 5.38 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

20 実施例 383

2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-5-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.21 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

25 実施例 384

5-(2-アセチルフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 4.61 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

実施例 385

5-(2-アセチルフェニル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 4.73 分)

MS (APCI+, m/e) 340 (M+1)

実施例 386

- 5 5-(2-アセチルフェニル)-2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 4.86 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

実施例 387

- 10 2-(3-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.04 分)

MS (APCI+, m/e) 303 (M+1)

実施例 388

2-[(E)-2-フェニルエテニル]-5-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾール

- 15 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.21 分)

MS (APCI+, m/e) 299 (M+1)

実施例 389

2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-5-(3-ピリジル)ベンゾオキサゾール

- 20 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.32 分)

MS (APCI+, m/e) 335 (M+1)

出発物質として参考例 67~72, 実施例 242~243 の化合物とフェニルボロン酸を選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 390~397 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

25

実施例 390

2-(3-メトキシフェニル)-6-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.06 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

## 実施例 391

2-(4-クロロベンジル)-6-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.98 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

## 5 実施例 392

6-フェニル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.16 分)

MS (APCI+, m/e) 298 (M+1)

## 実施例 393

## 10 2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-6-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.28 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

## 実施例 394

2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]-6-フェニルベンゾオキサゾール

## 15 HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.26 分)

MS (APCI+, m/e) 316 (M+1)

## 実施例 395

6-フェニル-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサ  
ゾール

## 20 HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 5.42 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

## 実施例 396

6-フェニル-2-(2-フェニルエチル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.92 分)

## 25 MS (APCI+, m/e) 300 (M+1)

## 実施例 397

2-(2-ナフチル)-6-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.58 分)

MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

## 実施例 398

6-ブromo-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール (実施例 242 の化合物)  
(137 mg), 2-(トリブチルスタニル)フラン (321 mg), ジクロロビス(トリフェ  
5 ニルホスフィン)パラジウム(II) (24 mg), N,N-ジメチルホルムアミド (4.5  
ml) の混合物をアルゴン気流中 80 °C で 24 時間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エ  
チルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, v/v)  
で溶出する画分を減圧濃縮して得られる結晶を濾取して、6-(2-フリル)-2-(3-メ  
トキシフェニル)ベンゾオキサゾール (76 mg, 58 %) を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93 (3H, s), 6.52 (1H, dd, J = 3.2, 1.8 Hz), 6.72 (1H,  
dd, J = 3.4, 0.8 Hz), 7.10 (1H, ddd, J = 8.3, 2.5, 0.6 Hz), 7.45 (1H, t,  
J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 1.8, 0.8 Hz), 7.66-7.89 (5H, m) ppm  
HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.86 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

15 出発物質として参考例 67~72, 実施例 243~255 の化合物と 2-(トリブチルスタ  
ニル)フランを選択し、実施例 398 の方法に準じて以下の実施例 399~416 の化  
合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 399

20 2-(4-クロロベンジル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.78 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

## 実施例 400

6-(2-フリル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-ベンゾオキサゾール

25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.97 分)

MS (APCI+, m/e) 288 (M+1)

## 実施例 401

2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.09 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 402

2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.06 分)

5 MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

実施例 403

6-(2-フリル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.23 分)

10 MS (APCI+, m/e) 356 (M+1)

実施例 404

6-(2-フリル)-2-(2-フェニルエチル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.72 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

15 実施例 405

6-(2-フリル)-2-(2-ナフチル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.37 分)

MS (APCI+, m/e) 312 (M+1)

実施例 406

20 6-(2-フリル)-2-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.81 分)

MS (APCI+, m/e) 262 (M+1)

実施例 407

6-(2-フリル)-2-(3-メチルフェニル)ベンゾオキサゾール

25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.07 分)

MS (APCI+, m/e) 276 (M+1)

実施例 408

6-(2-フリル)-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.78 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 409

2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.50 分)

5 MS (APCI+, m/e) 322 (M+1)

実施例 410

6-(2-フリル)-2-(2-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.42 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

10 実施例 411

6-(2-フリル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.58 分)

MS (APCI+, m/e) 352 (M+1)

実施例 412

15 2-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.96 分)

MS (APCI+, m/e) 280 (M+1)

実施例 413

6-(2-フリル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

20 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.21 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 414

6-(2-フリル)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.28 分)

25 MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

実施例 415

3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.63 分)

MS (APCI+, m/e) 287 (M+1)



## 実施例 416

2-(3-ブトキシフェニル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.60 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

- 5 出発物質として実施例 242, 244~255 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 417~448 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 417

- 10 6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 5.01 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

## 実施例 418

6-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルベンゾオキサゾール

- 15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.02 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

## 実施例 419

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.26 分)

- 20 MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

## 実施例 420

6-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.97 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

- 25 実施例 421

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.71 分)

MS (APCI+, m/e) 350 (M+1)

## 実施例 422

6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.63 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 423

- 5 6-(2-フルオロフェニル)-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.79 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

実施例 424

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

- 10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.13 分)

MS (APCI+, m/e) 308 (M+1)

実施例 425

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

- 15 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.37 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

実施例 426

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

- 20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.43 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

実施例 427

3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.81 分)

- 25 MS (APCI+, m/e) 315 (M+1)

実施例 428

2-(3-メトキシフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.09 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 429

2-フェニル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.08 分)

- 5 MS (APCI+, m/e) 340 (M+1)

実施例 430

2-(3-メチルフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.32 分)

MS (APCI+, m/e) 354 (M+1)

- 10 実施例 431

2-(4-メトキシフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.08 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

- 15 実施例 432

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.83 分)

MS (APCI+, m/e) 400 (M+1)

- 20 実施例 433

2-(2-メトキシフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.78 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

- 25 実施例 434

6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.91 分)

MS (APCI+, m/e) 430 (M+1)

## 実施例 435

2-(3-フルオロフェニル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.22 分)

5 MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

## 実施例 436

6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.43 分)

10 MS (APCI+, m/e) 408 (M+1)

## 実施例 437

2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.49 分)

15 MS (APCI+, m/e) 424 (M+1)

## 実施例 438

3-[6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール-2-イル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.92 分)

20 MS (APCI+, m/e) 365 (M+1)

## 実施例 439

2,6-ビス(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 4.97 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

## 25 実施例 440

6-(3-メトキシフェニル)-2-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.95 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

## 実施例 441

6-(3-メトキシフェニル)-2-(3-メチルフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.20 分)

MS (APCI+, m/e) 316 (M+1)

実施例 442

5 6-(3-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.94 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 443

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

10 HPLC (220 nm) 純度 91 % (保持時間 4.67 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

実施例 444

2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 4.59 分)

15 MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 445

2-(3-フルオロフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.08 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

20 実施例 446

6-(3-メトキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.34 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

25 実施例 447

6-(3-メトキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.40 分)

MS (APCI+, m/e) 386 (M+1)

## 実施例 448

3-[6-(3-メトキシフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.80 分)

MS (APCI+, m/e) 327 (M+1)

- 5 出発物質として実施例 256~271 の化合物と 2-(トリブチルスタニル)フランを選択し、実施例 398 の方法に準じて以下の実施例 449~464 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

## 実施例 449

- 10 6-(2-フリル)-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 5.41 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

## 実施例 450

2-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

- 15 ール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 5.32 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

## 実施例 451

2-(3-エトキシフェニル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

- 20 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 5.06 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

## 実施例 452

2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 5.55 分)

- 25 MS (APCI+, m/e) 398 (M+1)

## 実施例 453

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 5.14 分)

MS (APCI+, m/e) 298 (M+1)

## 実施例 454

6-(2-フリル)-2-(3-フェノキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.43 分)

MS (APCI+, m/e) 354 (M+1)

## 5 実施例 455

6-(2-フリル)-2-(5-メチル-2-チエニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.91 分)

MS (APCI+, m/e) 282 (M+1)

## 実施例 456

## 10 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.95 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

## 実施例 457

2-(1-ベンゾチオフエン-2-イル)-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

## 15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.30 分)

MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

## 実施例 458

6-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]キノリン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.51 分)

## 20 MS (APCI+, m/e) 313 (M+1)

## 実施例 459

6-(2-フリル)-2-(3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.82 分)

MS (APCI+, m/e) 307 (M+1)

## 25 実施例 460

3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]アニリン

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.37 分)

MS (APCI+, m/e) 277 (M+1)

## 実施例 461

N-[3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]アセトアミド

HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 4.08 分)

MS (APCI+, m/e) 319 (M+1)

実施例 462

5 N-[3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]ベンズアミド

HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 4.72 分)

MS (APCI+, m/e) 381 (M+1)

実施例 463

N-[3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]メタンスルホンアミド

10 HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 4.16 分)

MS (APCI+, m/e) 355 (M+1)

実施例 464

N-エチル-N'-[3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]尿素

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 4.16 分)

15 MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

出発物質として実施例 256~271 の化合物と 2-フルオロフェニルボロン酸を選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 465~480 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

20 実施例 465

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.56 分)

MS (APCI+, m/e) 390 (M+1)

25 実施例 466

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.46 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)



## 実施例 467

2-(3-エトキシフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 5.23 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

## 5 実施例 468

2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.68 分)

MS (APCI+, m/e) 426 (M+1)

## 10 実施例 469

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.29 分)

MS (APCI+, m/e) 326 (M+1)

## 実施例 470

## 15 6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-フェノキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.57 分)

MS (APCI+, m/e) 382 (M+1)

## 実施例 471

6-(2-フルオロフェニル)-2-(5-メチル-2-チエニル)ベンゾオキサゾール

## 20 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.08 分)

MS (APCI+, m/e) 310 (M+1)

## 実施例 472

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 5.12 分)

## 25 MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

## 実施例 473

2-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.44 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 474

6-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]キノリン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.74 分)

MS (APCI+, m/e) 341 (M+1)

## 5 実施例 475

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-ニトロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.99 分)

MS (APCI+, m/e) 335 (M+1)

## 実施例 476

## 10 3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]アニリン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 305 (M+1)

## 実施例 477

15 N-[3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]アセトアミ  
ド

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 4.28 分)

MS (APCI+, m/e) 347 (M+1)

## 実施例 478

20 N-[3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]ベンズアミ  
ド

HPLC (220 nm) 純度 87 % (保持時間 4.88 分)

MS (APCI+, m/e) 409 (M+1)

## 実施例 479

25 N-[3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]メタンスル  
ホンアミド

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 4.35 分)

MS (APCI+, m/e) 383 (M+1)

## 実施例 480

N-エチル-N'-[3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェニル]  
尿素

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 4.36 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

- 5 出発物質として実施例 273~281 の化合物と 2-(トリブチルスタニル)フランを  
選択し、実施例 398 の方法に準じて以下の実施例 481~488 の化合物を合成した。  
その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによ  
る精製を実施した。

実施例 481

- 10 6-(2-フリル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 5.25 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 482

6-(2-フリル)-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

- 15 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 6.20 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

実施例 483

6-(2-フリル)-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.83 分)

- 20 MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

実施例 484

2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.66 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

- 25 実施例 485

2-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.25 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 486

2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.36 分)

MS (APCI+, m/e) 368 (M+1)

実施例 487

5 [3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ]酢酸 tert-ブチル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 5.10 分)

MS (APCI+, m/e) 392 (M+1)

実施例 488

2-[3-[6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ]-N-メチルアセトア

10 ミド

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.06 分)

MS (APCI+, m/e) 349 (M+1)

出発物質として実施例 273~281 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 489~504 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

15

実施例 489

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.47 分)

20 MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

実施例 490

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 6.52 分)

MS (APCI+, m/e) 390 (M+1)

25 実施例 491

6-(2-フルオロフェニル)-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 6.10 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

実施例 492

2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.93 分)

MS (APCI+, m/e) 374 (M+1)

5 実施例 493

2-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.46 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

10 実施例 494

2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.57 分)

MS (APCI+, m/e) 396 (M+1)

実施例 495

15 [3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ]酢酸 tert-ブチル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.30 分)

MS (APCI+, m/e) 420 (M+1)

実施例 496

20 2-[3-[6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ]-N-メチルアセトアミド

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.23 分)

MS (APCI+, m/e) 377 (M+1)

実施例 497

25 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.48 分)

MS (APCI+, m/e) 366 (M+1)

実施例 498

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ヘキシルオキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 6.49 分)

MS (APCI+, m/e) 408 (M+1)

5 実施例 499

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 6.10 分)

MS (APCI+, m/e) 394 (M+1)

10 実施例 500

2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.92 分)

MS (APCI+, m/e) 392 (M+1)

15 実施例 501

2-[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.47 分)

MS (APCI+, m/e) 378 (M+1)

20 実施例 502

2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.58 分)

MS (APCI+, m/e) 414 (M+1)

25 実施例 503

[3-[6-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ]酢酸 tert-ブチル

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 5.32 分)

MS (APCI+, m/e) 438 (M+1)

## 実施例 504

2-[3-[6-(2,4-ジフルオロフェニル)ペンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ]-N-メチルアセトアミド

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 4.30 分)

- 5 MS (APCI+, m/e) 395 (M+1)

出発物質として参考例 73~111 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 1 の方法に準じて以下の実施例 505~588 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

- 10 実施例 505

2-(2-メトキシフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.07 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

## 実施例 506

- 15 2-(2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.24 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

## 実施例 507

- 20 2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ペンゾジオキシン-6-イル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 83 % (保持時間 3.05 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

## 実施例 508

2-(3-フルオロフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- 25 HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.23 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

## 実施例 509

2-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.13 分)

MS (APCI+, m/e) 280 (M+1)

実施例 510

2-(2-フルオロフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.09 分)

5 MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

実施例 511

2-(2-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.98 分)

MS (APCI+, m/e) 280 (M+1)

10 実施例 512

2-(4-フルオロフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.13 分)

MS (APCI+, m/e) 290 (M+1)

実施例 513

15 2-(4-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.01 分)

MS (APCI+, m/e) 280 (M+1)

実施例 514

N-(3-(6-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-

20 N,N-ジメチルアミン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.81 分)

MS (APCI+, m/e) 345 (M+1)

実施例 515

2-(2-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.20 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 516

2-(3-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.20 分)



MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 517

2-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.08 分)

5 MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 518

N,N-ジメチル-N-(3-(6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)アミン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.80 分)

10 MS (APCI+, m/e) 315 (M+1)

実施例 519

N-(3-(6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルアミン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 2.58 分)

15 MS (APCI+, m/e) 305 (M+1)

実施例 520

3-(6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.21 分)

MS (APCI+, m/e) 297 (M+1)

20 実施例 521

3-(6-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.20 分)

MS (APCI+, m/e) 327 (M+1)

25 実施例 522

2-(2-フルオロフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.15 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 523

2-(3-フルオロフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.28 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 524

5 2-(4-フルオロフェニル)-6-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.17 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 525

6-フェニル-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
10 HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 3.61 分)

MS (APCI+, m/e) 340 (M+1)

実施例 526

6-(2-フリル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

15 HPLC (220 nm) 純度 85 % (保持時間 3.58 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 527

6-(2-メトキシフェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ  
[4,5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.54 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 528

2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 2.98 分)

25 MS (APCI+, m/e) 350 (M+1)

実施例 529

6-(2-メトキシフェニル)-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-  
b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.96 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

実施例 530

6-(2-フリル)-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.89 分)

5 MS (APCI+, m/e) 340 (M+1)

実施例 531

6-(2-フリル)-2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 3.00 分)

10 MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

実施例 532

6-(2-フリル)-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.53 分)

15 MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

実施例 533

2-(3-モルホリノフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.03 分)

MS (APCI+, m/e) 357 (M+1)

20 実施例 534

6-(2-フリル)-2-(3-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.92 分)

MS (APCI+, m/e) 347 (M+1)

実施例 535

25 6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.11 分)

MS (APCI+, m/e) 375 (M+1)

実施例 536

6-(2-フリル)-2-(3-(1-ピロリジニル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.31 分)

MS (APCI+, m/e) 331 (M+1)

実施例 537

5 6-(3-フリル)-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 93 % (保持時間 2.91 分)

MS (APCI+, m/e) 292 (M+1)

実施例 538

2-(5-メチル-3-フェニル-4-イソオキサゾリル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]

10 ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.38 分)

MS (APCI+, m/e) 353 (M+1)

実施例 539

6-(2-フリル)-2-(5-メチル-3-フェニル-4-イソオキサゾリル)-1H-イミダゾ[4,5-

15 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.32 分)

MS (APCI+, m/e) 343 (M+1)

実施例 540

6-フェニル-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]

20 ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 86 % (保持時間 3.53 分)

MS (APCI+, m/e) 370 (M+1)

実施例 541

6-(2-フリル)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-

25 b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.53 分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

実施例 542

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 87 % (保持時間 3.65 分)

MS (APCI+, m/e) 388 (M+1)

5 実施例 543

2-(3-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.45 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

10 実施例 544

6-(2-フリル)-2-(3-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.37 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

15 実施例 545

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.54 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

20 実施例 546

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(3-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

25 実施例 547

2-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.17 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 548

6-(2-フリル)-2-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 3.01 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 549

5 2-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.13 分)

MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 550

6-(2-フリル)-2-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

10 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.97 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

実施例 551

2-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 3.14 分)

15 MS (APCI+, m/e) 330 (M+1)

実施例 552

6-(2-フリル)-2-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.98 分)

MS (APCI+, m/e) 320 (M+1)

20 実施例 553

2-(2-(4-クロロフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.33 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 554

25 2-(2-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.20 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 555

2-(2-(2-クロロフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.24 分)

MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 556

2-(2-(2-クロロフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

5 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.10 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

実施例 557

2-(2-(3-クロロフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.31 分)

10 MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 558

2-(2-(3-クロロフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.19 分)

MS (APCI+, m/e) 324 (M+1)

15 実施例 559

2-(2-(4-メチルフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.26 分)

MS (APCI+, m/e) 314 (M+1)

実施例 560

20 6-(2-フリル)-2-(2-(4-メチルフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.13 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

実施例 561

2-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

25 HPLC (220 nm) 純度 87 % (保持時間 3.47 分)

MS (APCI+, m/e) 368 (M+1)

実施例 562

2-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

- HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.38 分)  
MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)  
実施例 563  
4-(2-(6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチル)ベンゾニトリル
- 5 HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 3.03 分)  
MS (APCI+, m/e) 325 (M+1)  
実施例 564  
4-(2-(6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチル)ベンゾニトリル
- 10 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.88 分)  
MS (APCI+, m/e) 315 (M+1)  
実施例 565  
2-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 3.17 分)
- 15 MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)  
実施例 566  
2-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.03 分)  
MS (APCI+, m/e) 308 (M+1)
- 20 実施例 567  
6-フェニル-2-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.45 分)  
MS (APCI+, m/e) 368 (M+1)
- 25 実施例 568  
6-(2-フリル)-2-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン  
HPLC (220 nm) 純度 90 % (保持時間 3.34 分)  
MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)



## 実施例 569

6-フェニル-2-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.20 分)

MS (APCI+, m/e) 312 (M+1)

## 5 実施例 570

6-(2-フリル)-2-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.07 分)

MS (APCI+, m/e) 302 (M+1)

## 実施例 571

## 10 2-(2-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 96 % (保持時間 3.57 分)

MS (APCI+, m/e) 342 (M+1)

## 実施例 572

## 15 6-(2-フリル)-2-(2-(4-イソプロピルフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 80 % (保持時間 3.47 分)

MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

## 実施例 573

## 20 6-フェニル-2-(2-(2-チエニル)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.03 分)

MS (APCI+, m/e) 306 (M+1)

## 実施例 574

6-(2-フリル)-2-(2-(2-チエニル)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

## 25 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.88 分)

MS (APCI+, m/e) 296 (M+1)

## 実施例 575

2-(2-(4-エトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.27 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

実施例 576

2-(2-(4-エトキシフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.15 分)

5 MS (APCI+, m/e) 334 (M+1)

実施例 577

2-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.16 分)

MS (APCI+, m/e) 344 (M+1)

10 実施例 578

6-フェニル-2-(2-フェニルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.20 分)

MS (APCI+, m/e) 314 (M+1)

実施例 579

15 6-(2-フリル)-2-(2-フェニルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.05 分)

MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

実施例 580

6-フェニル-2-(5-フェニルペンチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20 HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.53 分)

MS (APCI+, m/e) 342 (M+1)

実施例 581

6-(2-フリル)-2-(5-フェニルペンチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.41 分)

25 MS (APCI+, m/e) 332 (M+1)

実施例 582

2-(2-(4-ブトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.62 分)

MS (APCI+, m/e) 372 (M+1)

## 実施例 583

2-(2-(4-ブトキシフェニル)エチル)-6-(2-フリル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.52 分)

MS (APCI+, m/e) 362 (M+1)

## 5 実施例 584

6-フェニル-2-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 3.01 分)

MS (APCI+, m/e) 390 (M+1)

## 10 実施例 585

6-(2-フリル)-2-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 100 % (保持時間 2.86 分)

MS (APCI+, m/e) 380 (M+1)

## 15 実施例 586

2-(2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.38 分)

MS (APCI+, m/e) 358 (M+1)

## 20 実施例 587

6-(2-フリル)-2-(2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 88 % (保持時間 3.26 分)

MS (APCI+, m/e) 348 (M+1)

## 25 実施例 588

6-(2-フルオロフェニル)-2-(2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

HPLC (220 nm) 純度 88 % (保持時間 3.40 分)

MS (APCI+, m/e) 376 (M+1)

## 実施例 589

- 2-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-5-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール (実施例 577 の化合物) (0.5 g) を酢酸 (50 ml) に溶解させ、パラジウム-炭素 (0.1 g) を加えた後、水素気流下、室温で 16 時間かきまぜた。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、4-(2-(6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチル)アニリン (0.44 g, 95 %) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.96-3.12 (4H, m), 4.74 (2H, s), 6.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34-7.70 (5H, m), 7.95-8.10 (1H, broad s), 8.24 (1H, s), 8.42-8.60 (1H, broad s) ppm
- 10 IR (KBr) ν 3032, 1622, 1518, 1424, 1393, 764, 700 cm<sup>-1</sup>
- HPLC (220 nm) 純度 94 % (保持時間 2.39 分)
- MS (APCI+, m/e) 315 (M+1)

## 実施例 590

- 4-(2-(6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチル)アニリン (実施例 589 の化合物) (25 mg) と無水酢酸 (0.01 ml) とをピリジン中、室温で 6 時間かきまぜた後、反応混合物を氷に注ぎ、5%酢酸アンモニウム水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を留去し、結晶を濾取して、N-(4-(2-(6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (22 mg, 78 %) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.02 (3H, s), 3.12 (4H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34-7.49 (5H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79-8.57 (2H, m), 9.80 (1H; s), 12.9 (1H, s) ppm
- IR (KBr) ν 3293, 3032, 1659, 1539, 1387, 764 cm<sup>-1</sup>
- HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.75 分)
- 25 MS (APCI+, m/e) 357 (M+1)

## 実施例 591

五酸化二リン (0.5 g) をメタンスルホン酸 (2 ml) に加え、120 °C で 1 時間かき混ぜて溶解させた。この溶液に、2,3-ジアミノ-6-フェニルピリジン (参考例 113 の化合物) (0.2 g) と 3-メトキシ安息香酸 (0.17 g) を加え、120 °C で 1 時

間かき混ぜた後、反応混合物を氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、5-フェニル-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (0.18 g, 55 %) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (3H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.30-7.78 (8H, m), 7.95-8.20 (3H, m) ppm  
 IR (KBr) ν 3005, 2938, 1590, 1466, 1227, 762 cm<sup>-1</sup>  
 HPLC (220 nm) 純度 89 % (保持時間 2.92 分)  
 MS (APCI+, m/e) 304 (M+1)

#### 10 実施例 592

6-フェノキシ-2,3-ピリジンジアミン (参考例 115 の化合物) (0.2 g) と 3-メトキシ安息香酸 (0.08 g) とをオキシ塩化リン (5 ml) 中に溶解し、140 °C で 4 時間かき混ぜた後、反応混合物を氷に注ぎ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で中和して、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (3 : 1, v/v) で抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、5-フェノキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (0.04 g, 23 %) を得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.10-7.26 (3H, m), 7.30-7.44 (3H, m), 7.53-7.73 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz) ppm  
 20 IR (KBr) ν 3009, 1590, 1490, 1227, 762 cm<sup>-1</sup>  
 HPLC (220 nm) 純度 80 % (保持時間 3.29 分)  
 MS (APCI+, m/e) 318 (M+1)

出発物質として実施例 282~284 の化合物と各種のボロン酸を適宜選択し、実施例 214 の方法に準じて以下の実施例 593~601 の化合物を合成した。その際、必要に応じて再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を実施した。

#### 実施例 593

2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-6-フェニルベンゾオキサゾール  
 HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.93 分)

MS (APCI+, m/e) 346 (M+1)

実施例 594

6-(2-フリル)-2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 87 % (保持時間 4.71 分)

5 MS (APCI+, m/e) 336 (M+1)

実施例 595

6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 97 % (保持時間 4.91 分)

10 MS (APCI+, m/e) 364 (M+1)

実施例 596

4-(3-(6-フェニルベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 4.90 分)

MS (APCI+, m/e) 355 (M+1)

15 実施例 597

4-(3-(6-(2-フリル)ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 4.69 分)

MS (APCI+, m/e) 345 (M+1)

実施例 598

20 4-(3-(6-(2-フルオロフェニル)ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ)ブタンニトリル

HPLC (220 nm) 純度 98 % (保持時間 4.87 分)

MS (APCI+, m/e) 373 (M+1)

実施例 599

25 2-(3-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-6-フェニルベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 95 % (保持時間 3.69 分)

MS (APCI+, m/e) 401 (M+1)

実施例 600

6-(2-フリル)-2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ベンゾオキサゾール

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 3.40 分)

MS (APCI+, m/e) 391 (M+1)

実施例 601

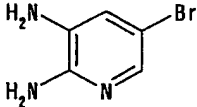
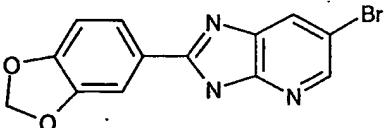
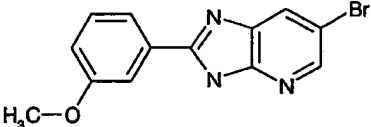
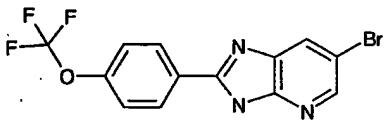
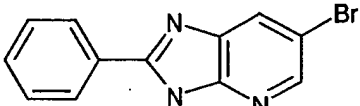
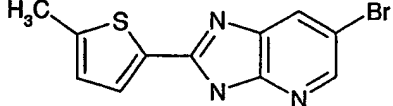
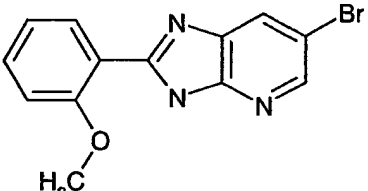
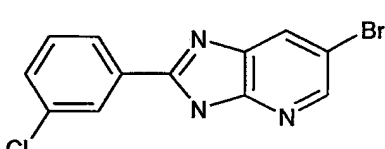
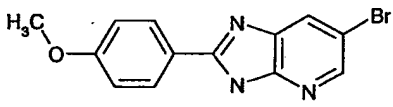
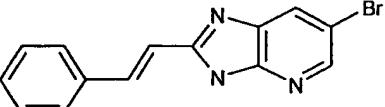
6-(2-フルオロフェニル)-2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ベンゾオキサゾ

5 ール

HPLC (220 nm) 純度 92 % (保持時間 3.69 分)

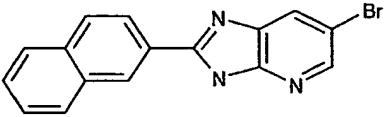
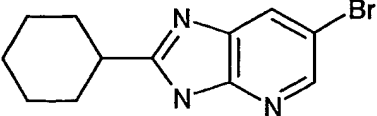
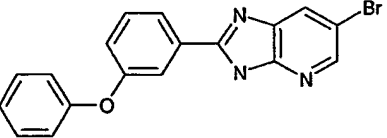
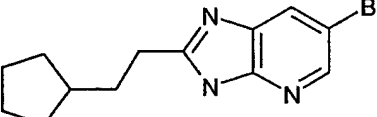
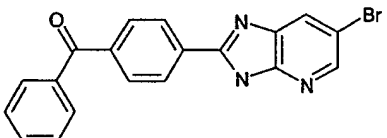
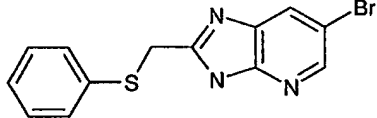
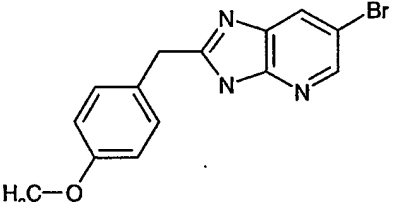
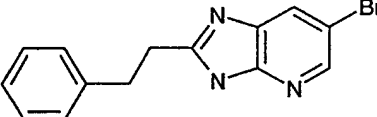
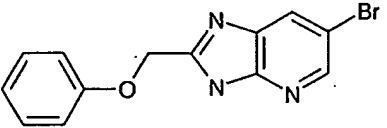
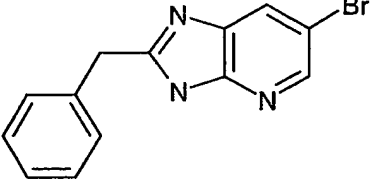
MS (APCI+, m/e) 419 (M+1)

〔表 1〕

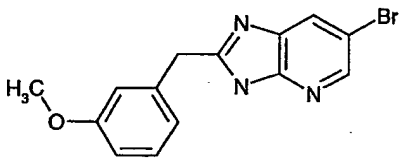
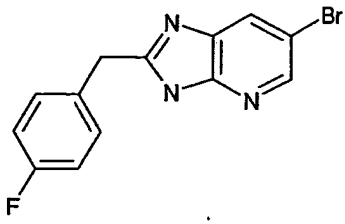
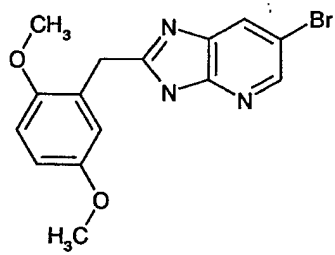
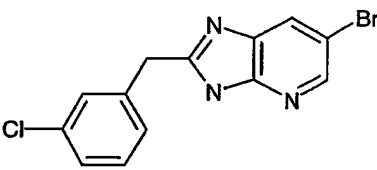
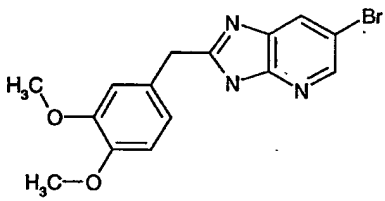
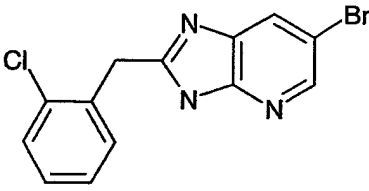
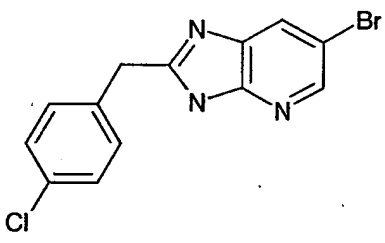
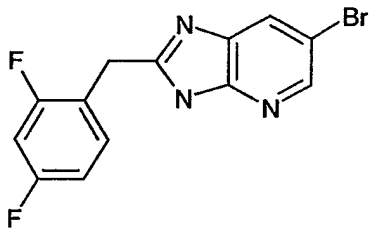
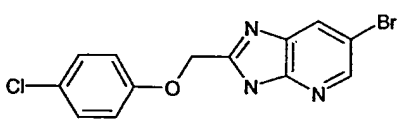
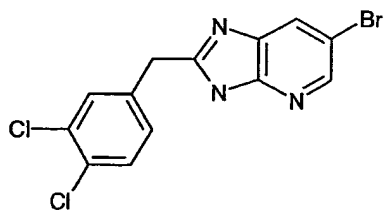
参 1		参 6	
参 2		参 7	
参 3		参 8	
参 4		参 9	
参 5		参 10	

〔表 2〕

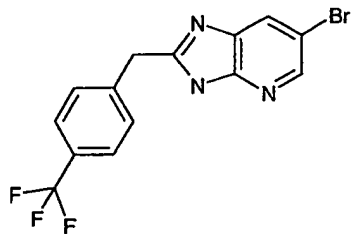
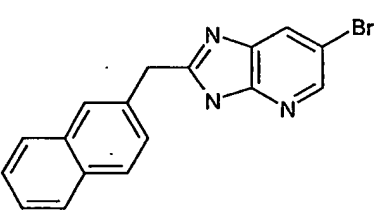
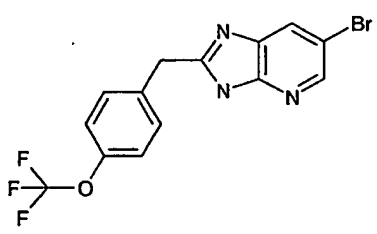
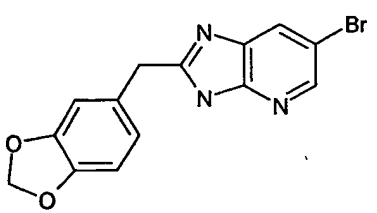
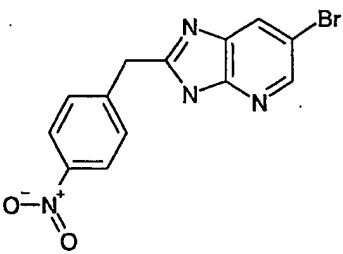
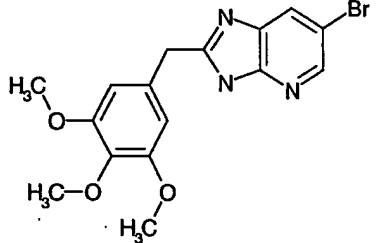
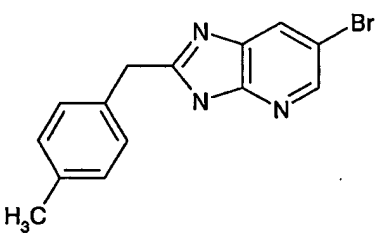
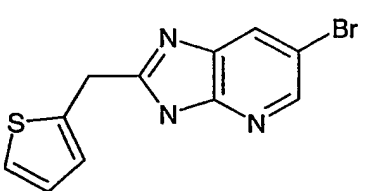
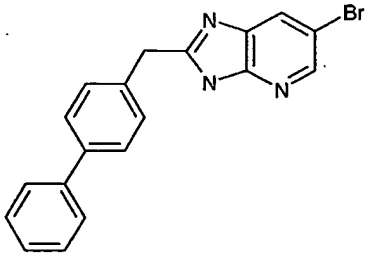
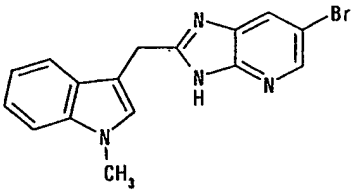


参 11		参 16	
参 12		参 17	
参 13		参 18	
参 14		参 19	
参 15		参 20	

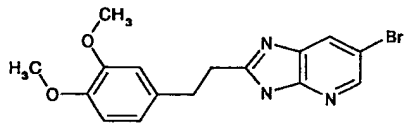
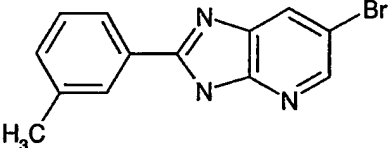
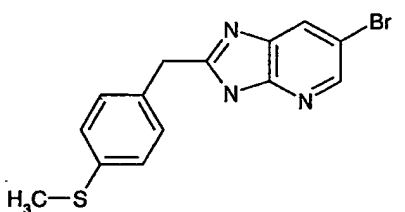
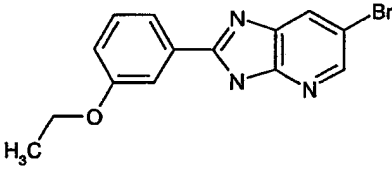
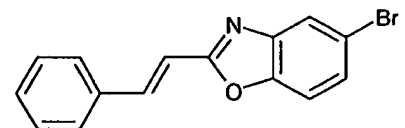
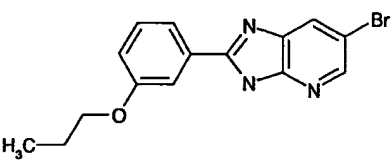
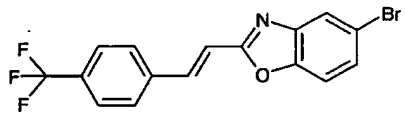
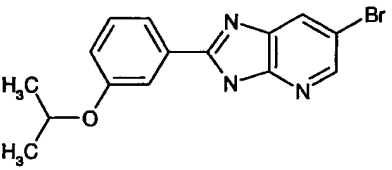
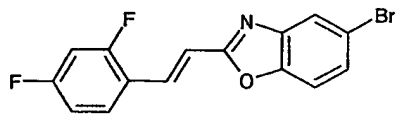
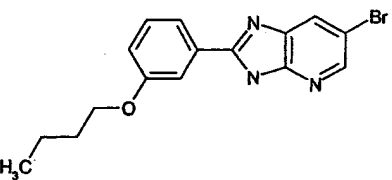
〔表 3〕

参 21		参 26	
参 22		参 27	
参 23		参 28	
参 24		参 29	
参 25		参 30	

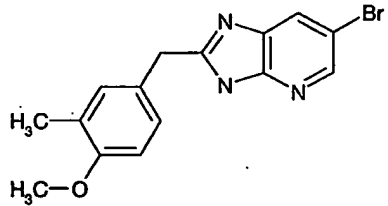
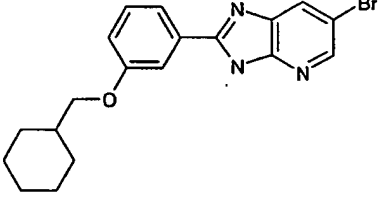
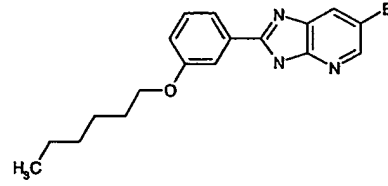
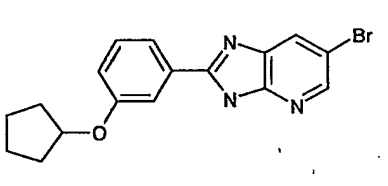
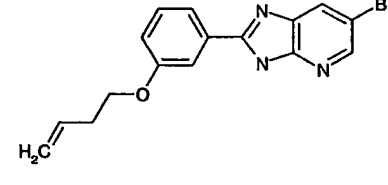
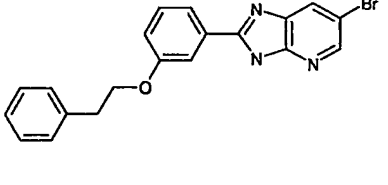
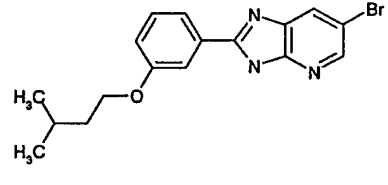
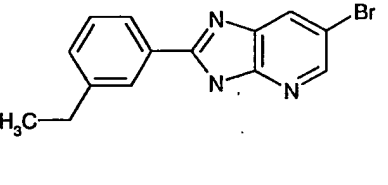
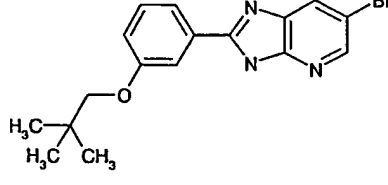
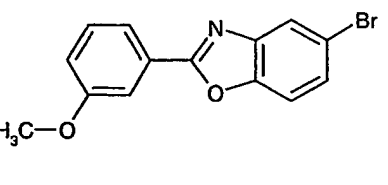
〔表 4〕

参 31		参 36	
参 32		参 37	
参 33		参 38	
参 34		参 39	
参 35		参 40	

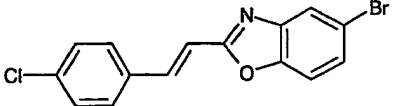
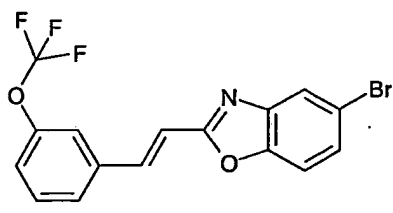
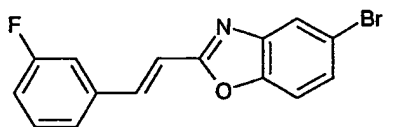
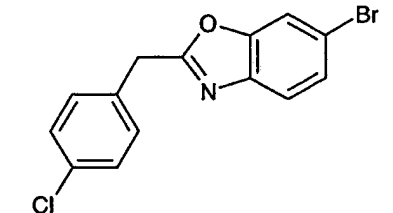
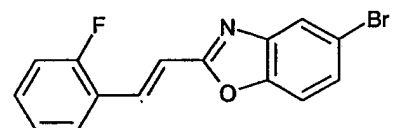
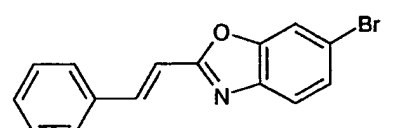
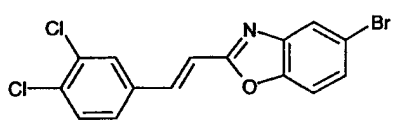
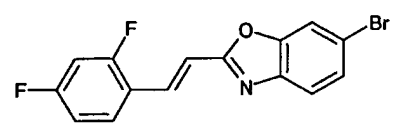
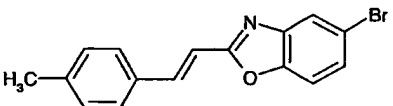
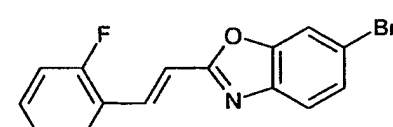
〔表 5〕

参 41		参 46	
参 42		参 47	
参 43		参 48	
参 44		参 49	
参 45		参 50	

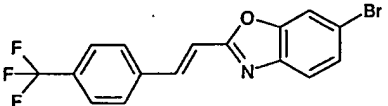
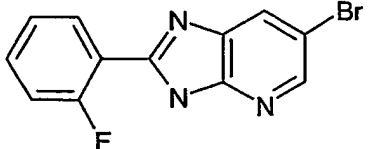
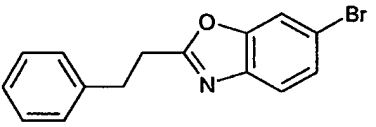
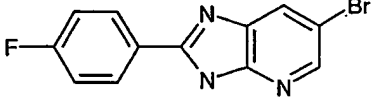
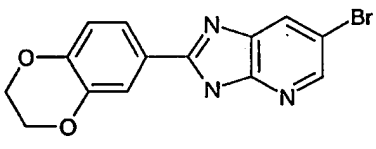
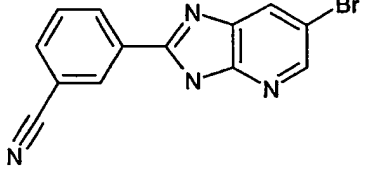
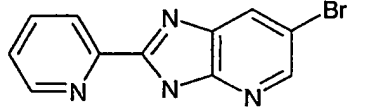
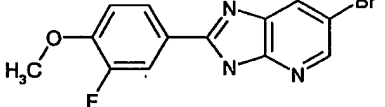
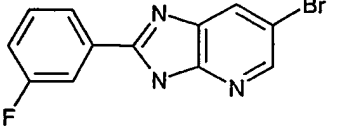
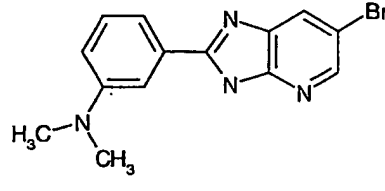
〔表 6〕

参 51		参 56	
参 52		参 57	
参 53		参 58	
参 54		参 59	
参 55		参 60	

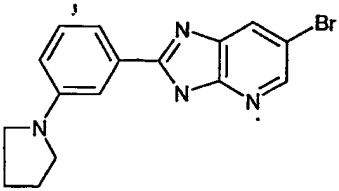
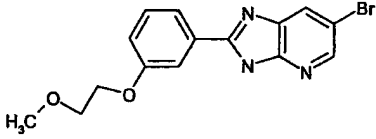
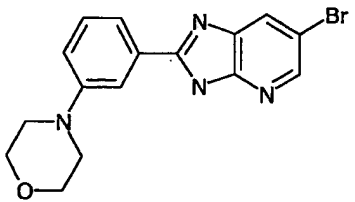
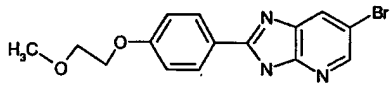
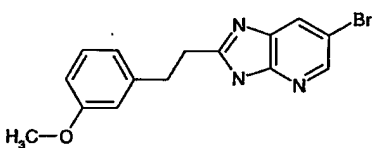
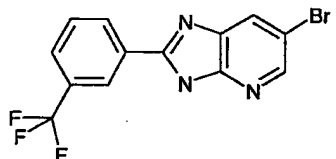
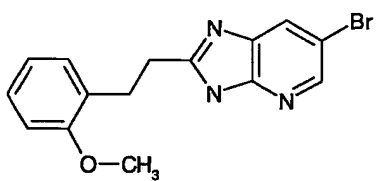
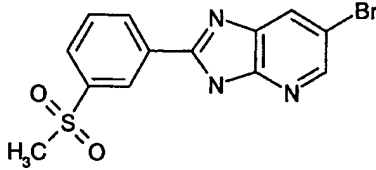
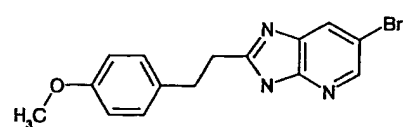
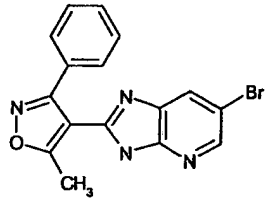
〔表 7〕

参 61		参 66	
参 62		参 67	
参 63		参 68	
参 64		参 69	
参 65		参 70	

〔表 8〕

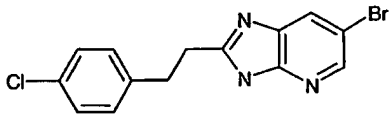
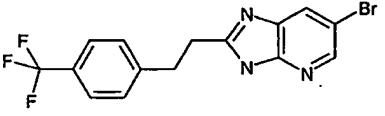
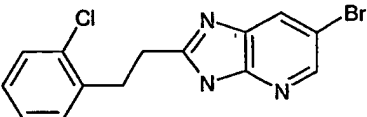
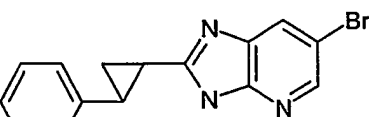
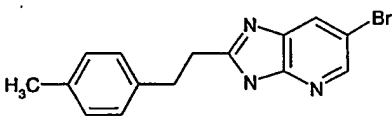
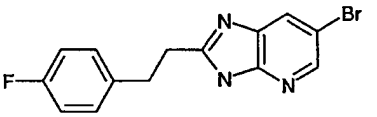
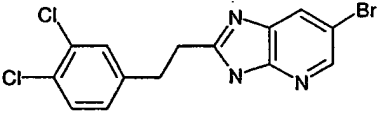
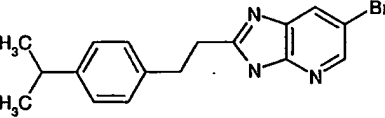
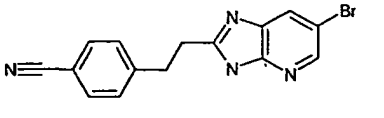
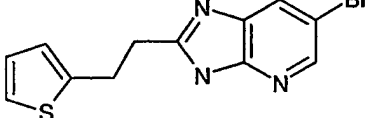
参 71		参 76	
参 72		参 77	
参 73		参 78	
参 74		参 79	
参 75		参 80	

〔表 9〕

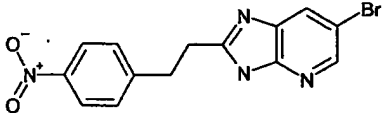
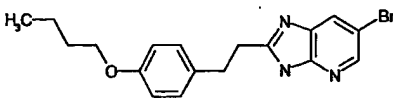
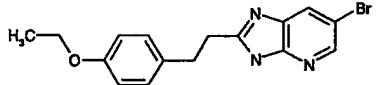
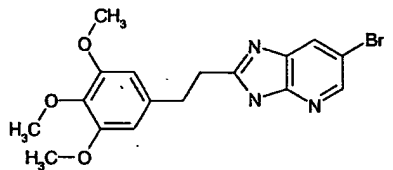
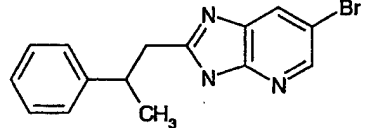
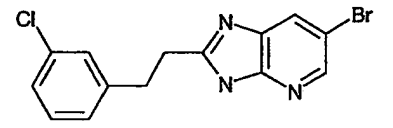
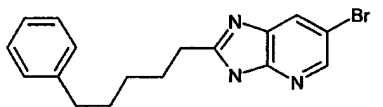
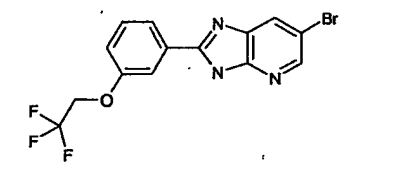
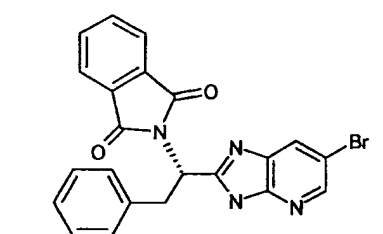
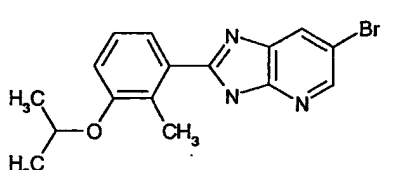
参 81		参 86	
参 82		参 87	
参 83		参 88	
参 84		参 89	
参 85		参 90	

〔表10〕

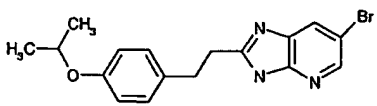
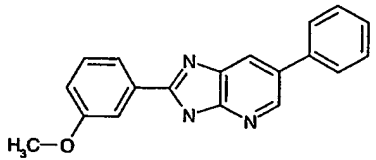
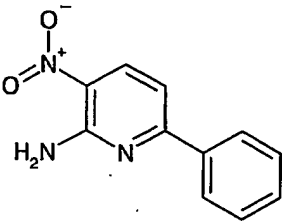
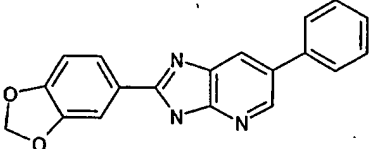
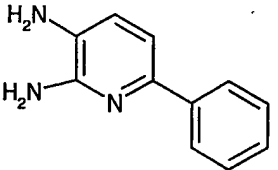
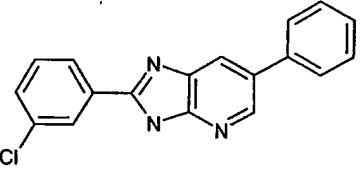
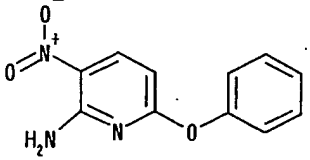
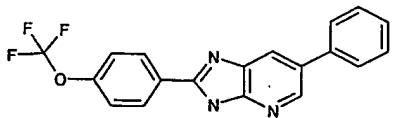
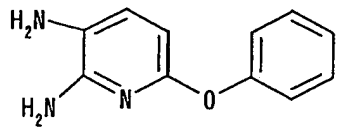
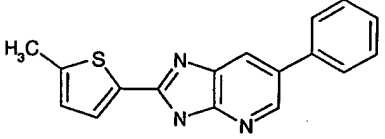


参 91		参 96	
参 92		参 97	
参 93		参 98	
参 94		参 99	
参 95		参 100	

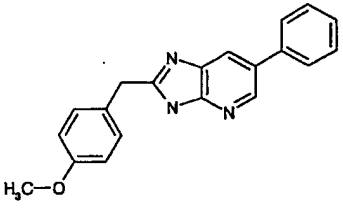
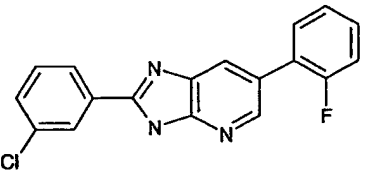
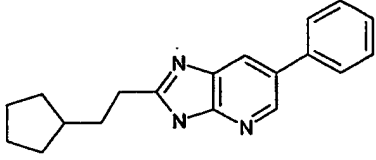
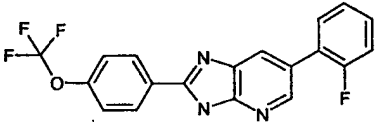
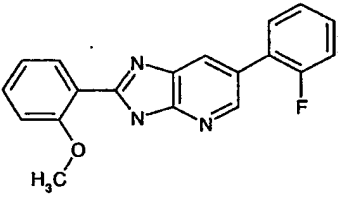
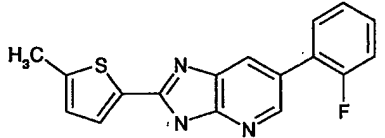
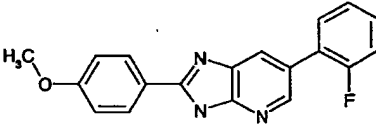
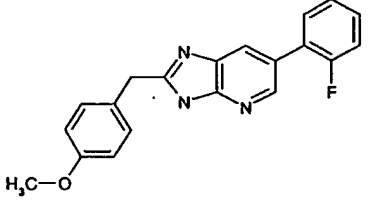
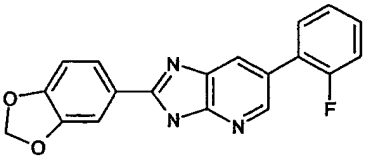
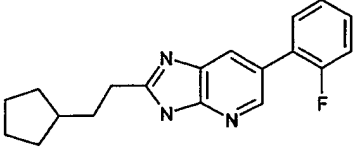
〔表 11〕

参 101		参 106	
参 102		参 107	
参 103		参 108	
参 104		参 109	
参 105		参 110	

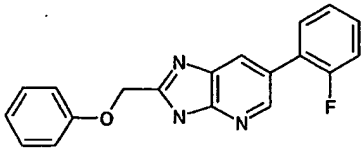
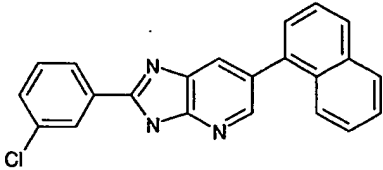
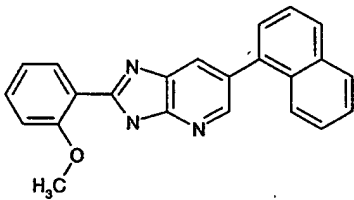
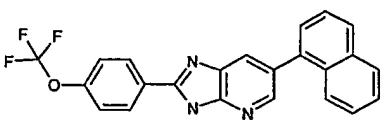
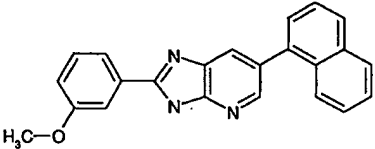
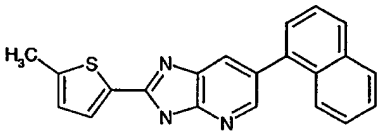
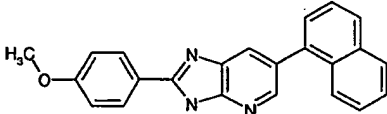
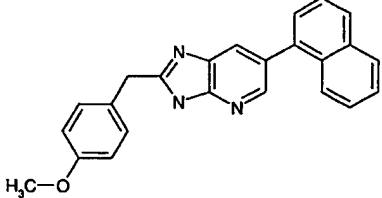
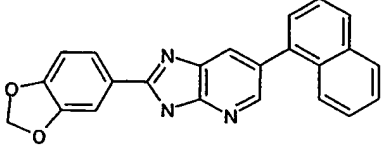
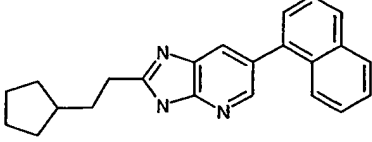
〔表 1 2〕

参 111		実 1	
参 112		実 2	
参 113		実 3	
参 114		実 4	
参 115		実 5	

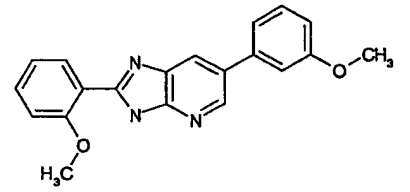
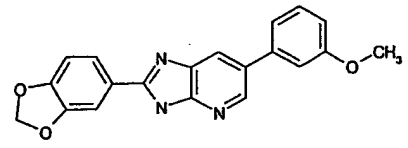
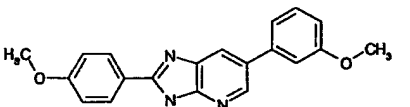
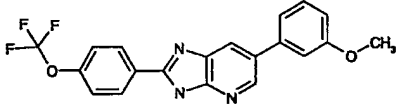
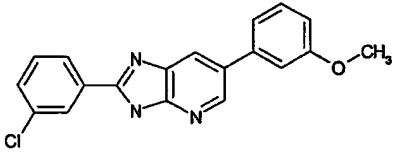
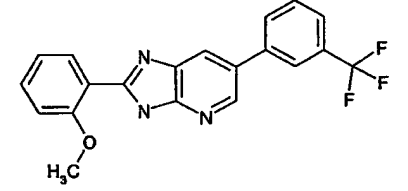
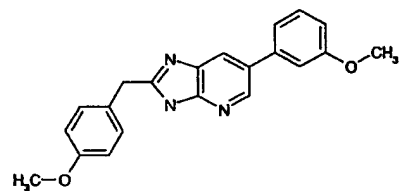
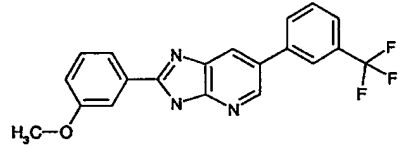
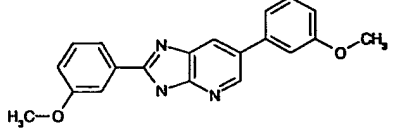
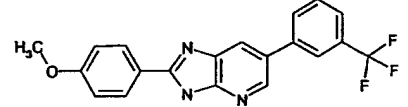
〔表 1 3〕

実 6		実 11	
実 7		実 12	
実 8		実 13	
実 9		実 14	
実 10		実 15	

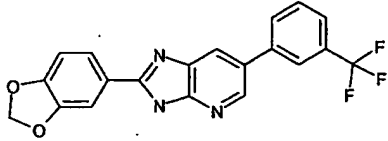
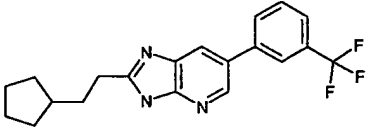
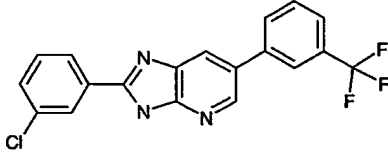
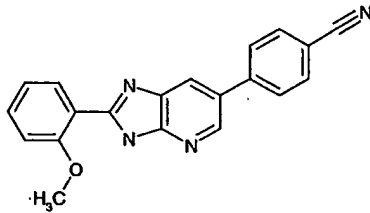
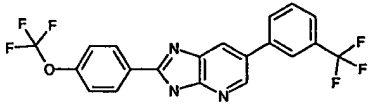
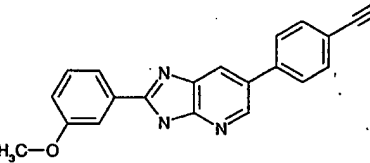
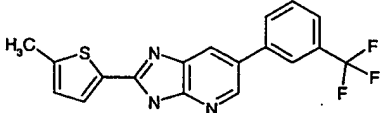
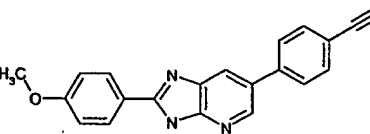
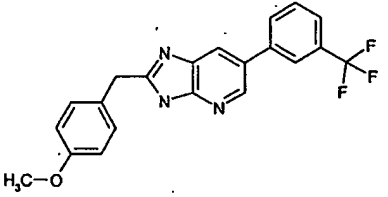
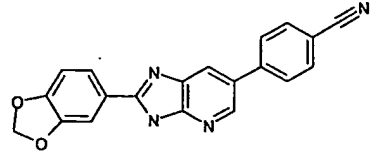
〔表 1 4〕

実 16		実 21	
実 17		実 22	
実 18		実 23	
実 19		実 24	
実 20		実 25	

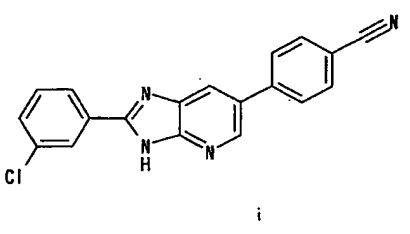
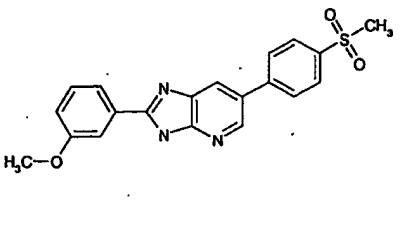
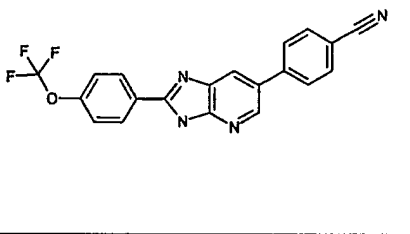
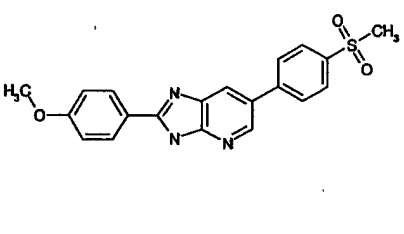
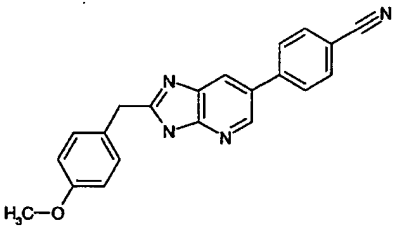
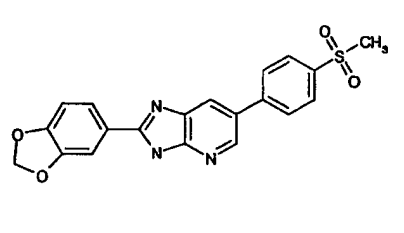
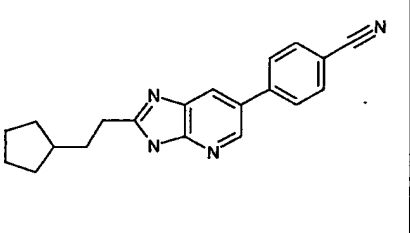
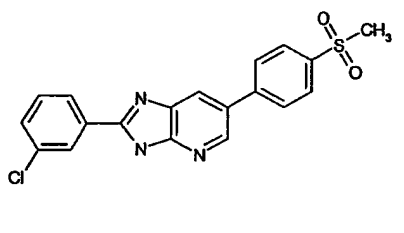
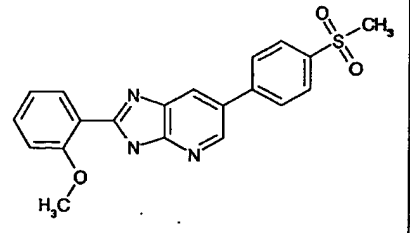
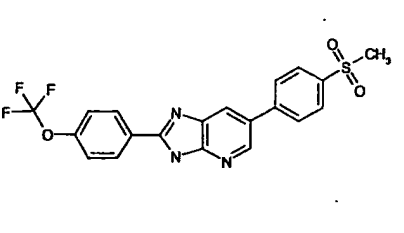
〔表 15〕

実 26		実 31	
実 27		実 32	
実 28		実 33	
実 29		実 34	
実 30		実 35	

〔表 16〕

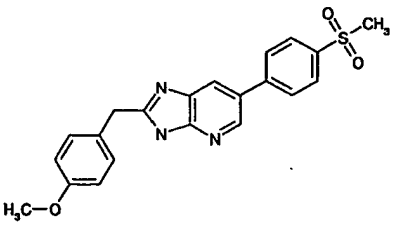
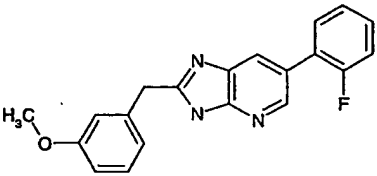
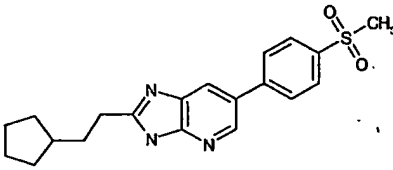
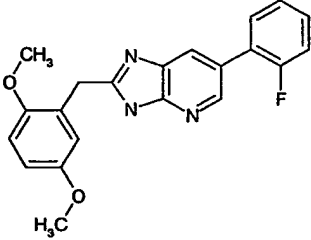
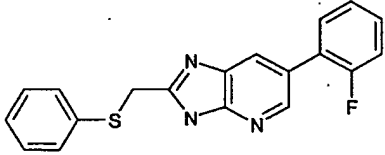
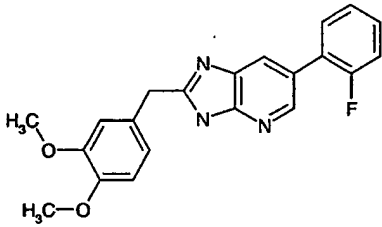
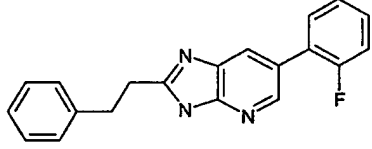
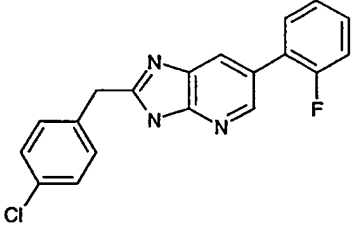
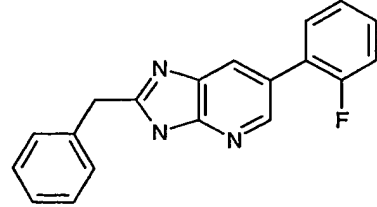
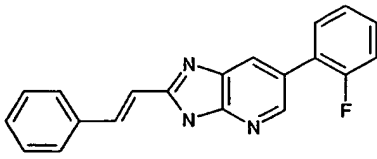
実 36		実 41	
実 37		実 42	
実 38		実 43	
実 39		実 44	
実 40		実 45	

〔表 17〕

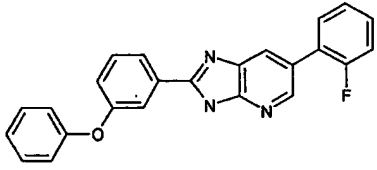
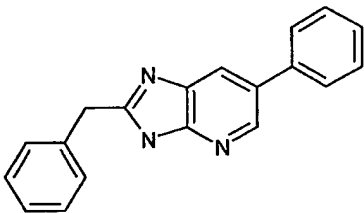
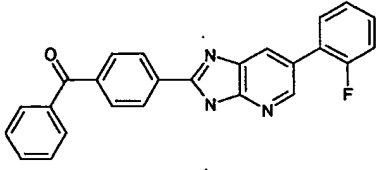
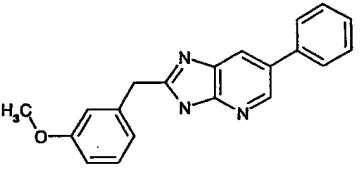
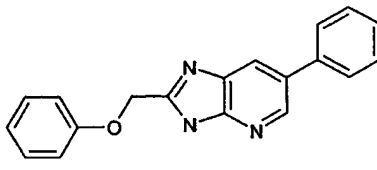
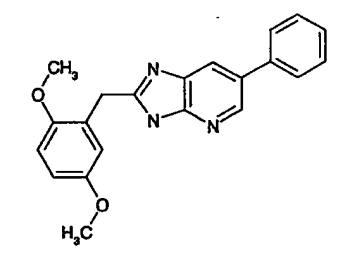
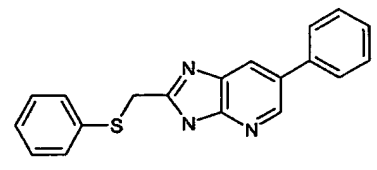
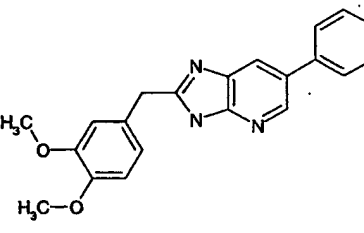
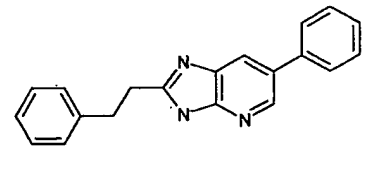
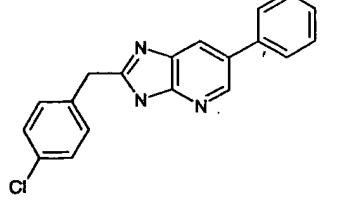
実 46		実 51	
実 47		実 52	
実 48		実 53	
実 49		実 54	
実 50		実 55	

〔表 18〕

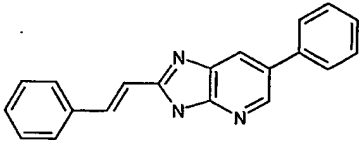
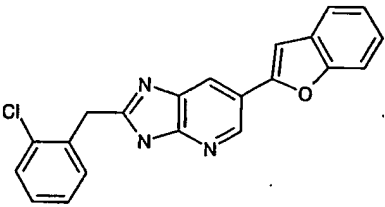
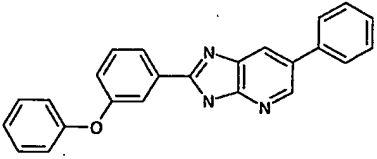
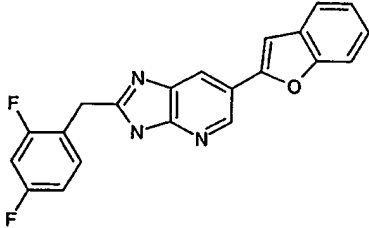
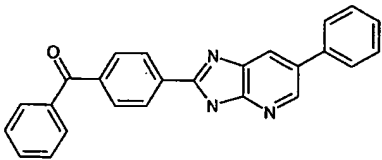
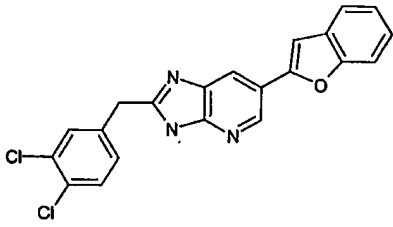
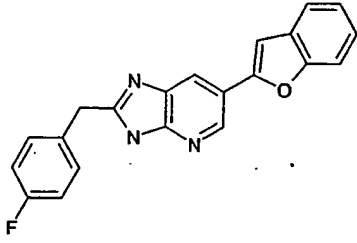
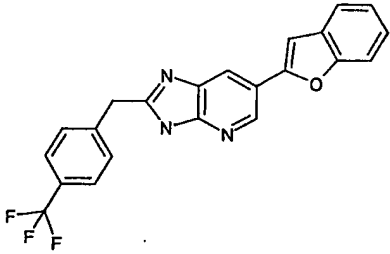
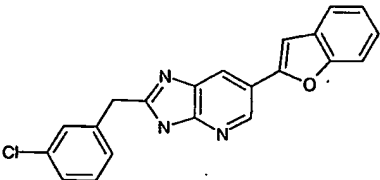
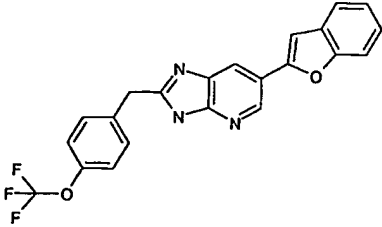


実 56		実 61	
実 57		実 62	
実 58		実 63	
実 59		実 64	
実 60		実 65	

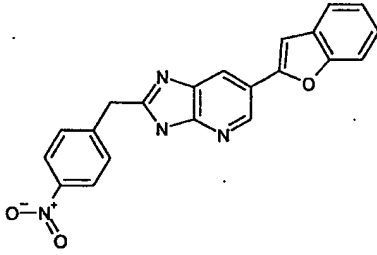
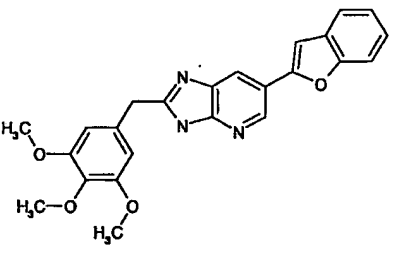
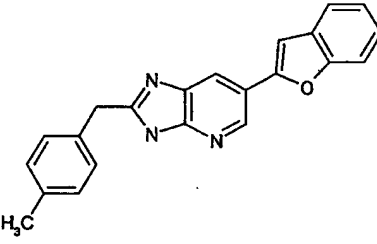
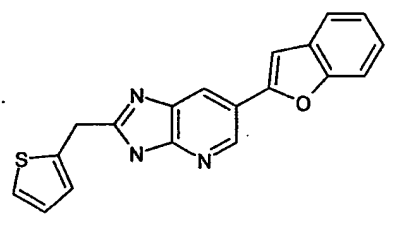
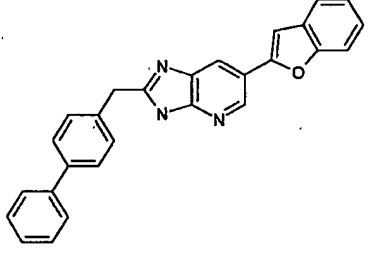
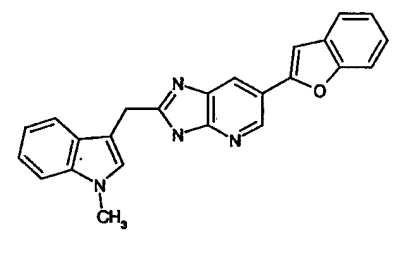
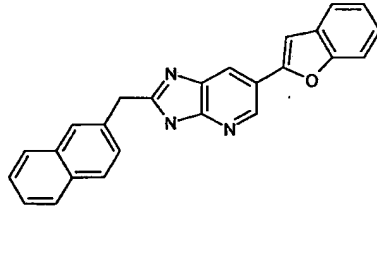
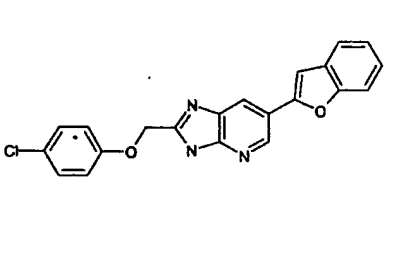
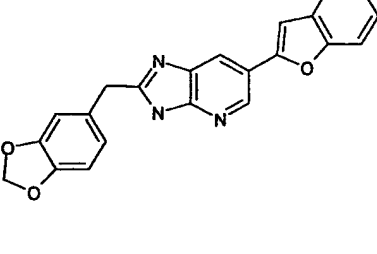
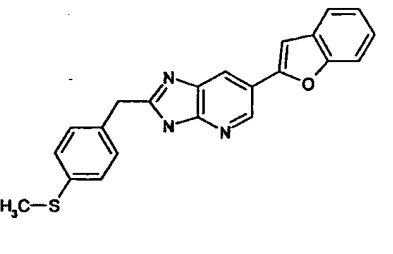
〔表 19〕

実 66		実 71	
実 67		実 72	
実 68		実 73	
実 69		実 74	
実 70		実 75	

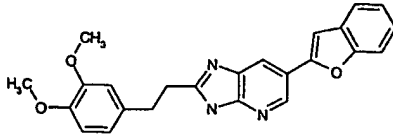
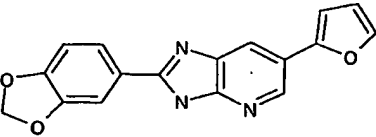
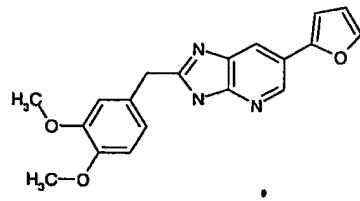
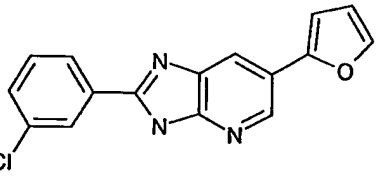
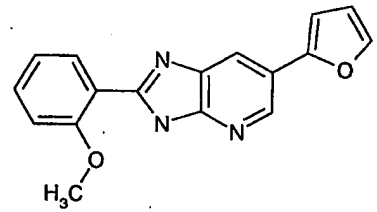
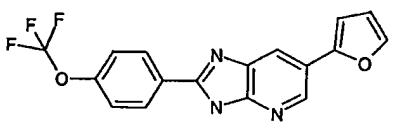
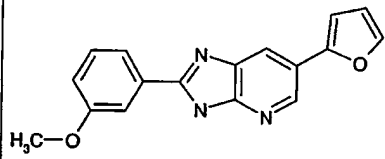
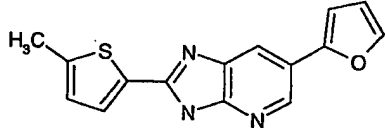
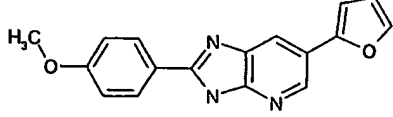
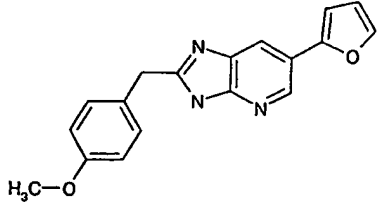
〔表 20〕

実 76		実 81	
実 77		実 82	
実 78		実 83	
実 79		実 84	
実 80		実 85	

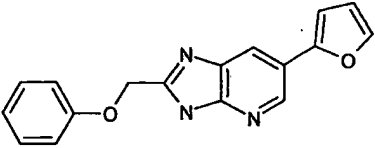
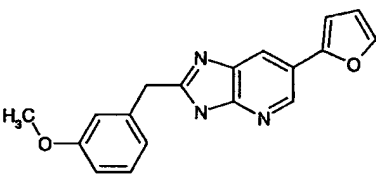
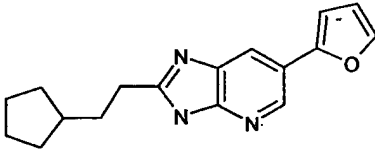
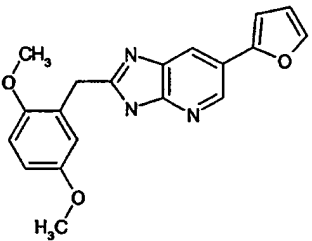
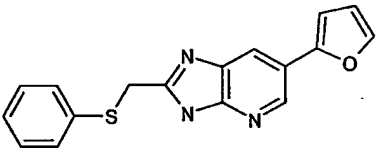
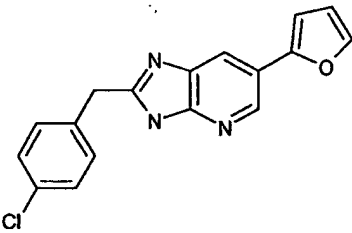
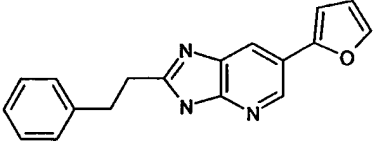
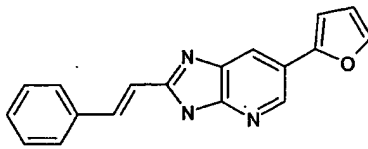
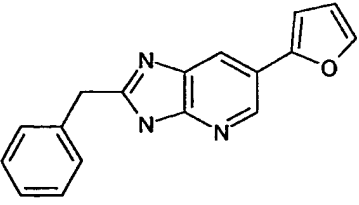
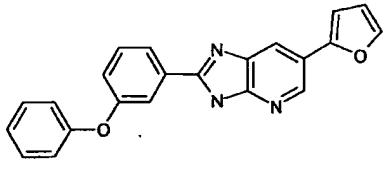
〔表 2 1〕

実 86		実 91	
実 87		実 92	
実 88		実 93	
実 89		実 94	
実 90		実 95	

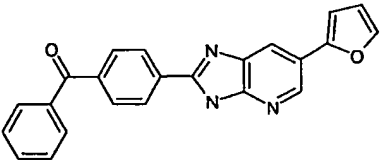
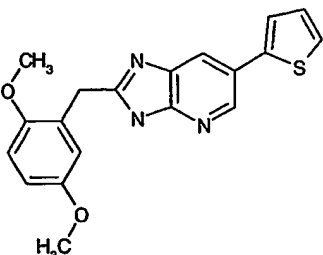
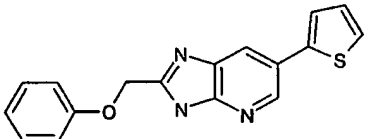
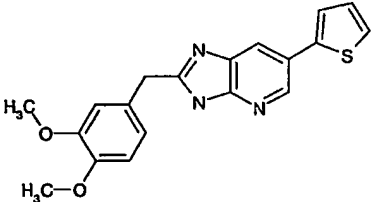
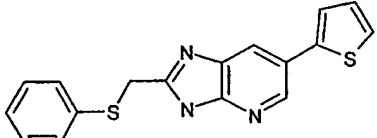
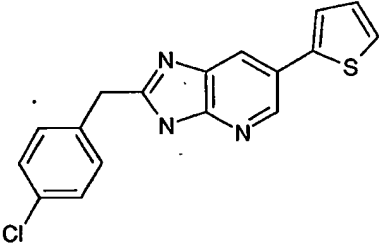
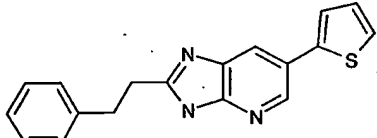
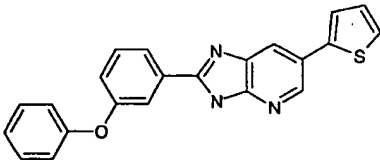
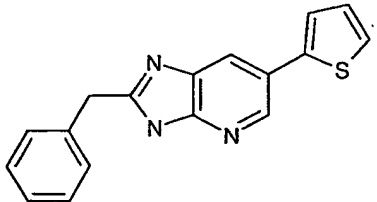
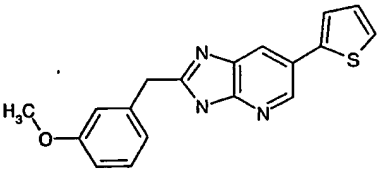
〔表 2 2〕

実 96		実 101	
実 97		実 102	
実 98		実 103	
実 99		実 104	
実 100		実 105	

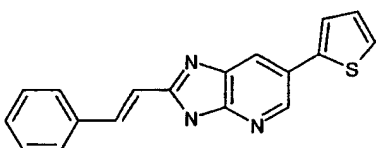
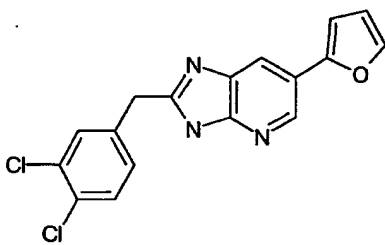
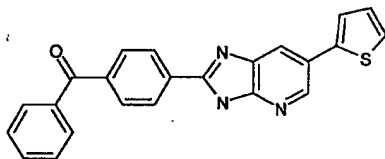
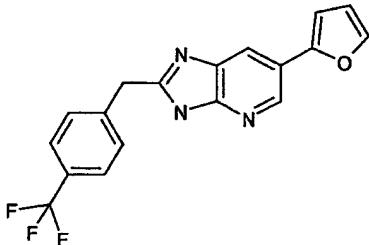
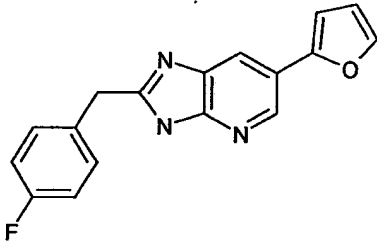
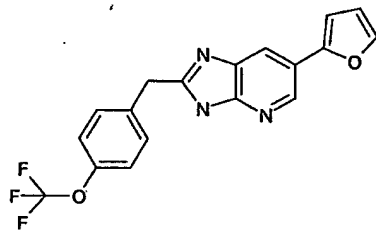
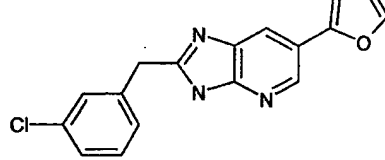
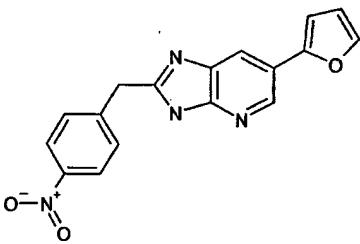
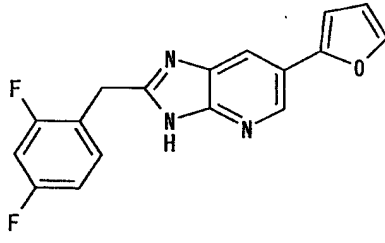
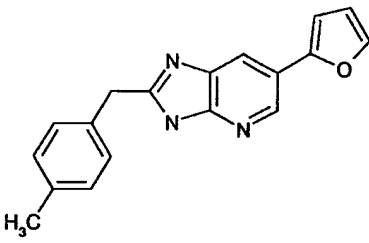
〔表 2 3〕

実 106		実 111	
実 107		実 112	
実 108		実 113	
実 109		実 114	
実 110		実 115	

〔表 2 4〕

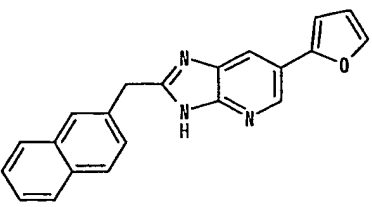
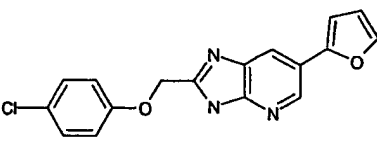
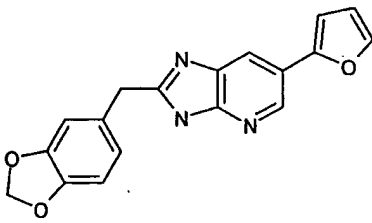
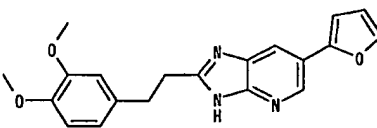
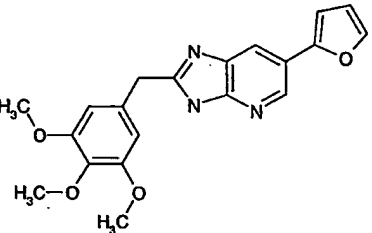
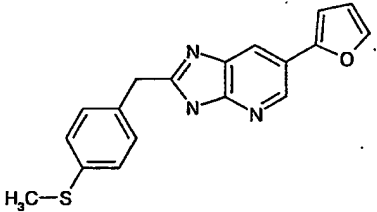
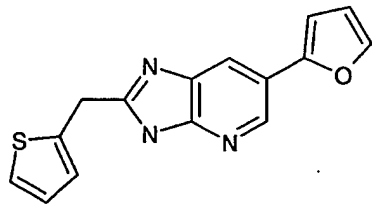
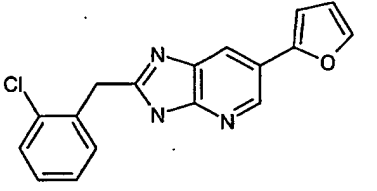
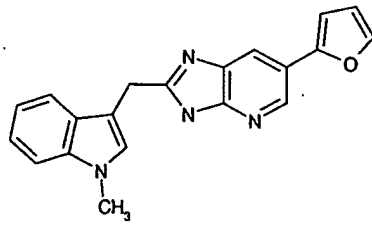
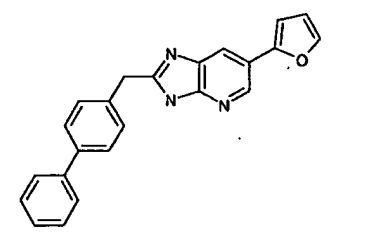
実 116		実 121	
実 117		実 122	
実 118		実 123	
実 119		実 124	
実 120		実 125	

〔表 2 5〕

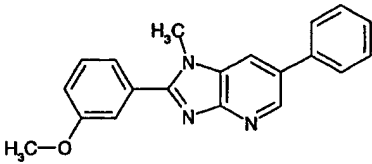
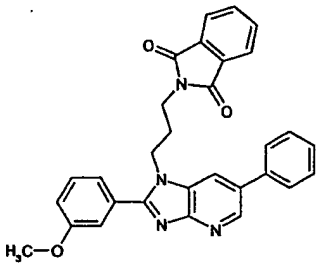
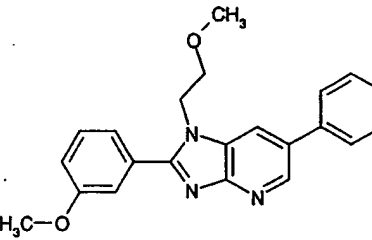
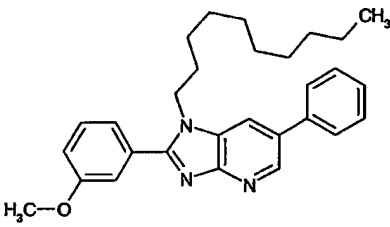
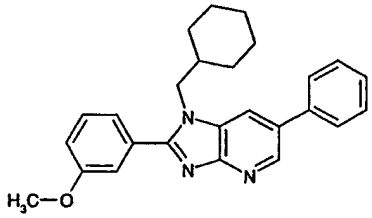
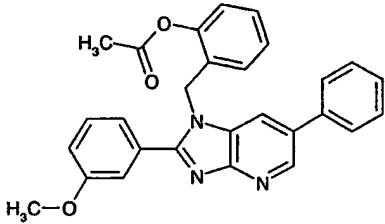
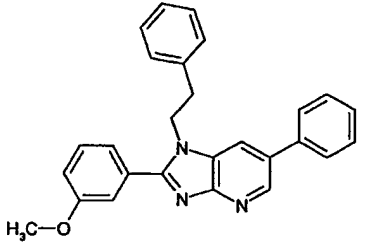
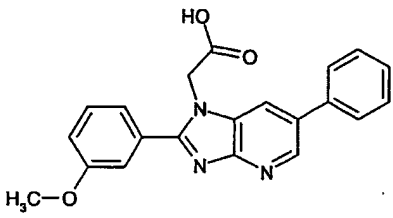
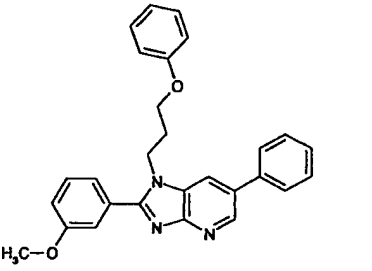
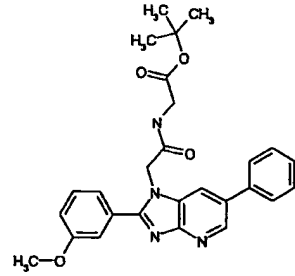
実 126		実 131	
実 127		実 132	
実 128		実 133	
実 129		実 134	
実 130		実 135	

〔表 2 6〕

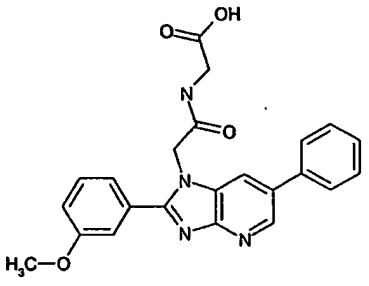
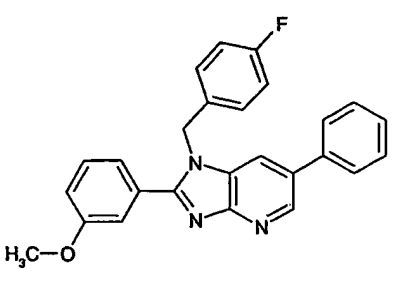
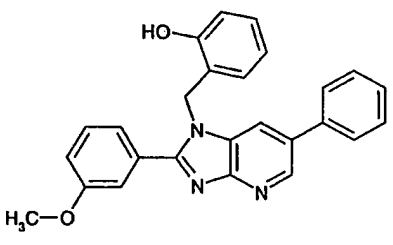
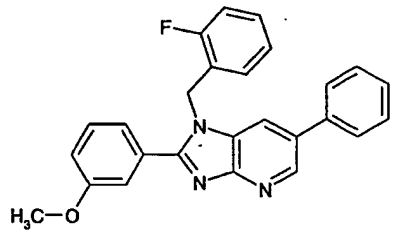
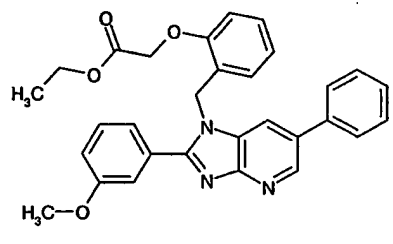
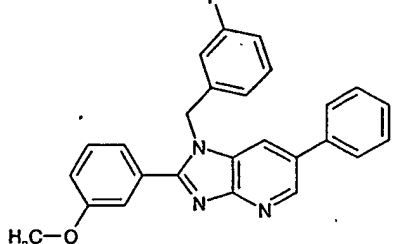
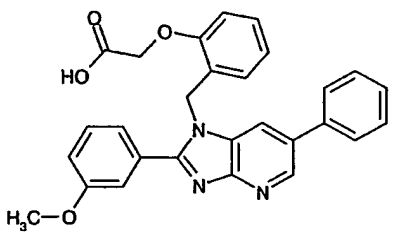
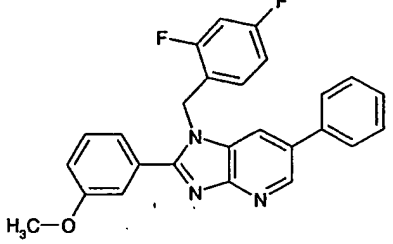
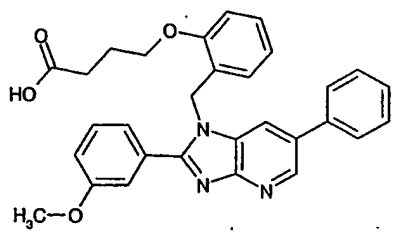
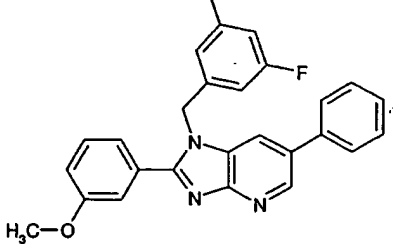


実 136		実 141	
実 137		実 142	
実 138		実 143	
実 139		実 144	
実 140		実 145	

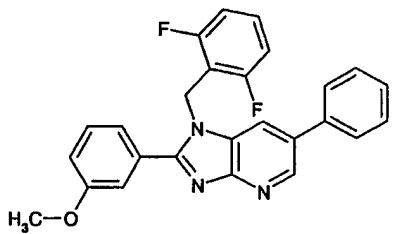
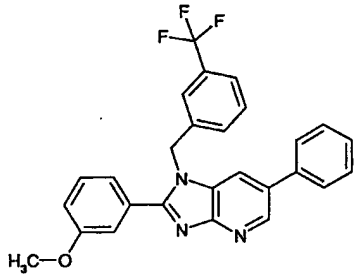
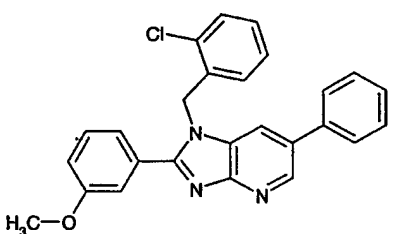
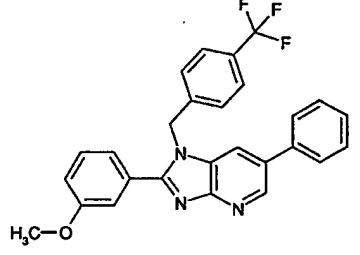
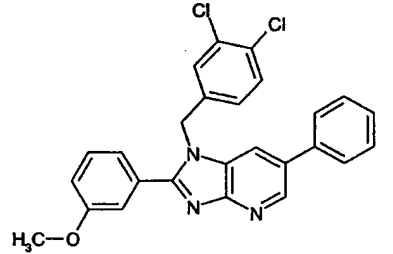
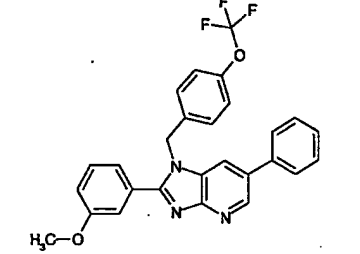
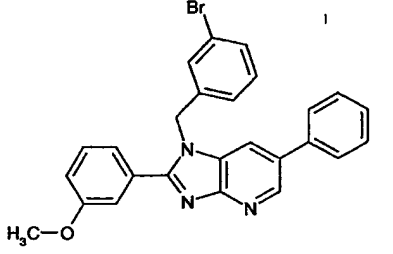
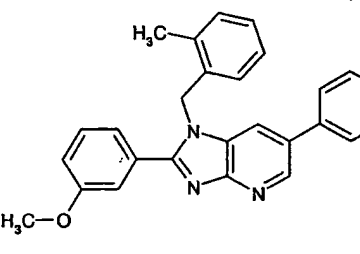
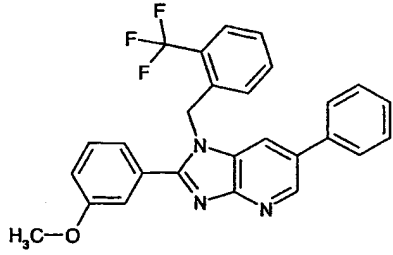
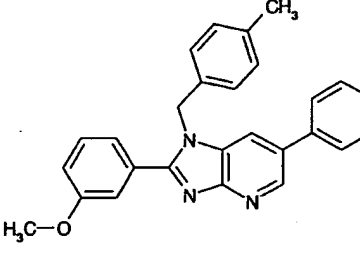
〔表 27〕

実 146		実 151	
実 147		実 152	
実 148		実 153	
実 149		実 154	
実 150		実 155	

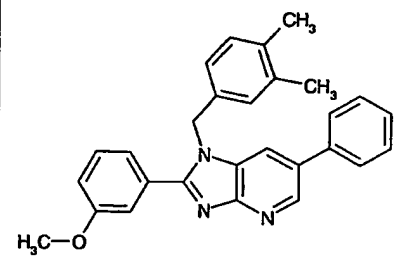
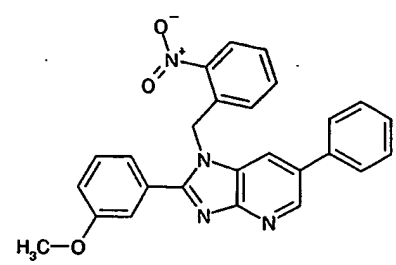
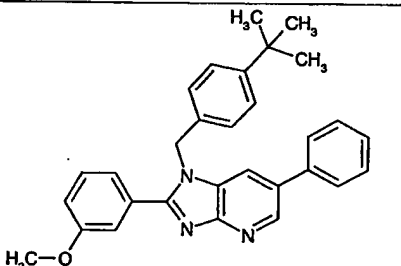
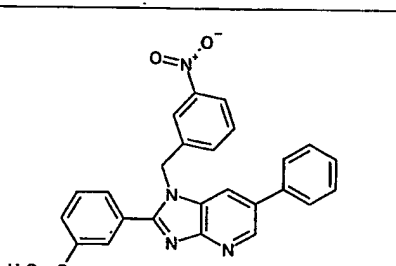
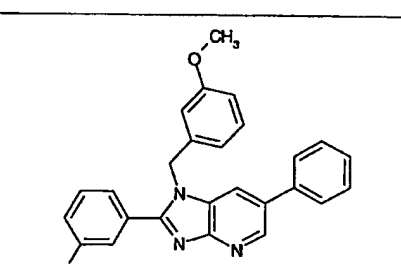
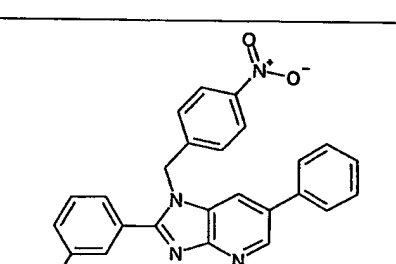
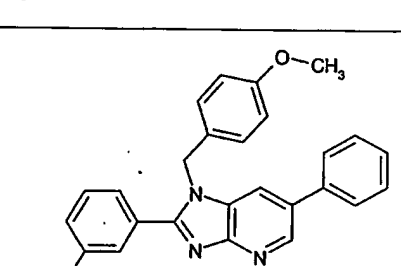
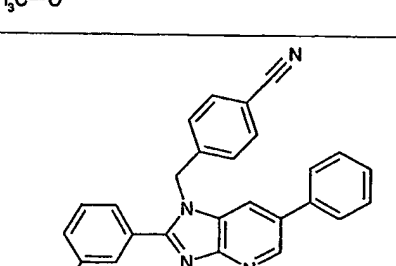
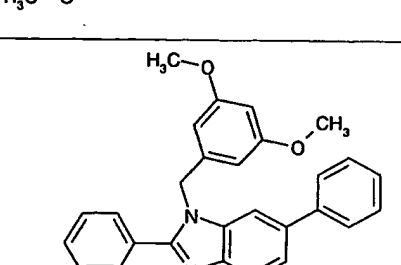
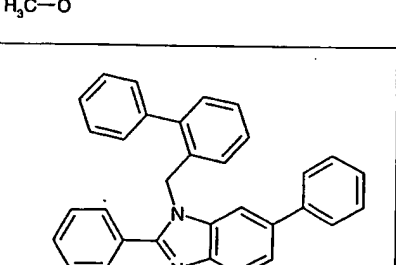
〔表 28〕

実 156		実 161	
実 157		実 162	
実 158		実 163	
実 159		実 164	
実 160		実 165	

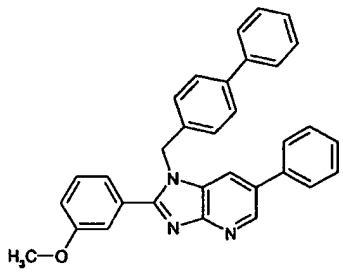
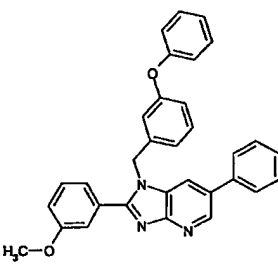
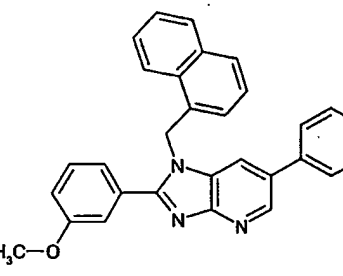
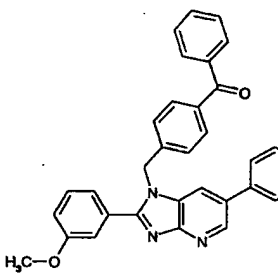
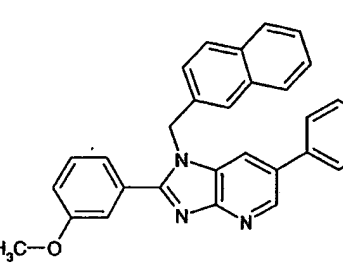
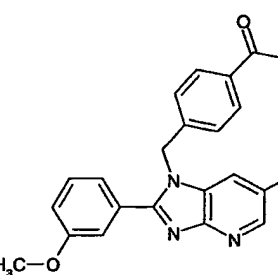
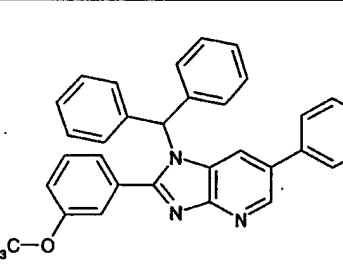
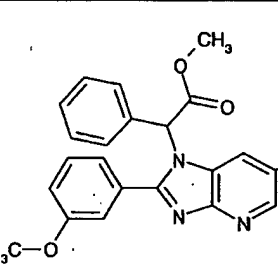
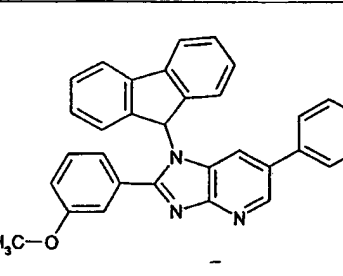
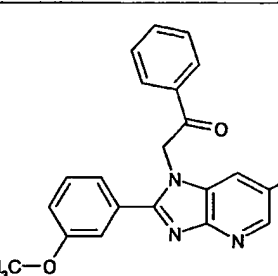
〔表 2 9〕

実 166		実 171	
実 167		実 172	
実 168		実 173	
実 169		実 174	
実 170		実 175	

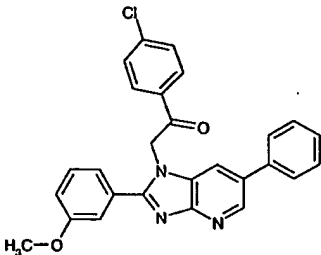
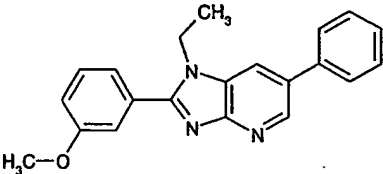
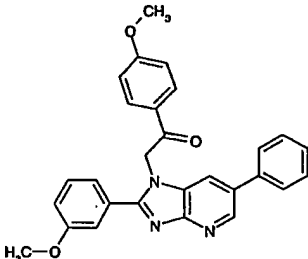
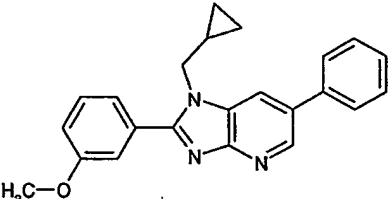
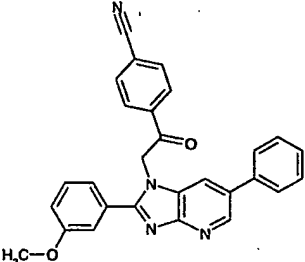
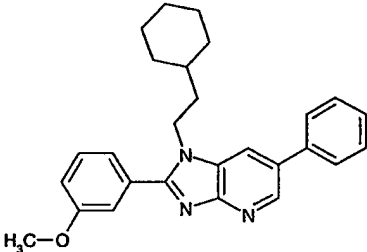
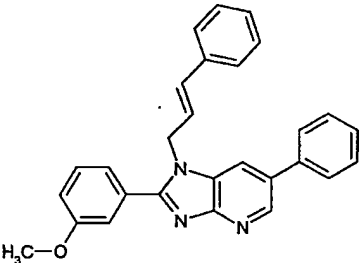
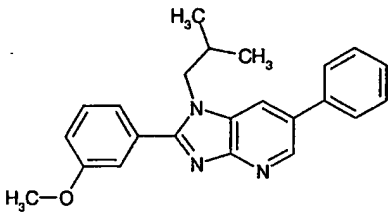
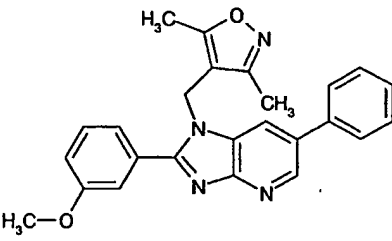
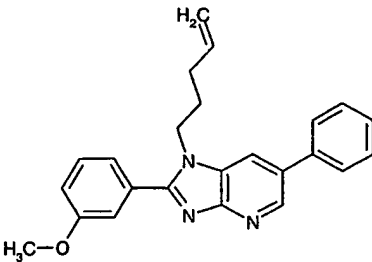
〔表 30〕

実 176		実 181	
実 177		実 182	
実 178		実 183	
実 179		実 184	
実 180		実 185	

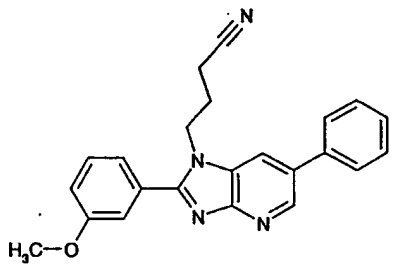
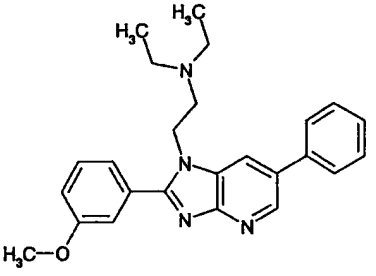
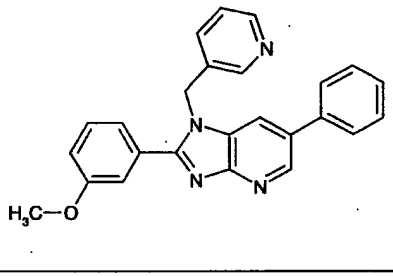
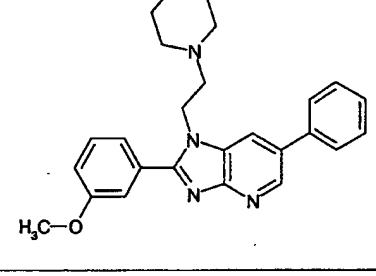
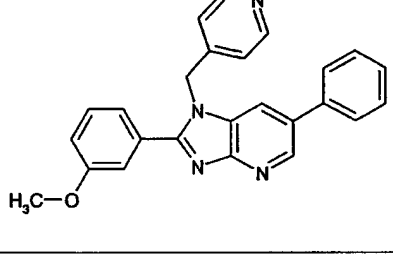
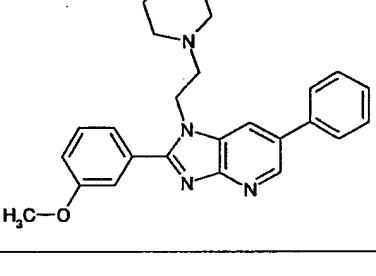
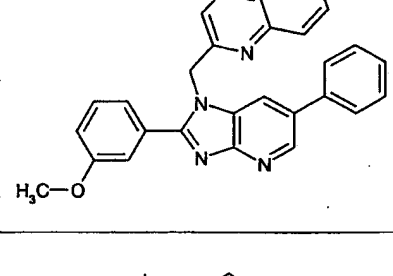
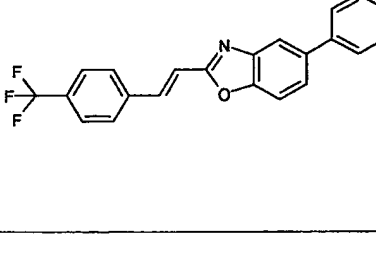
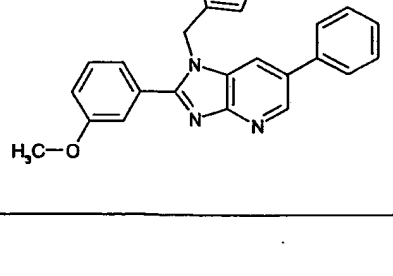
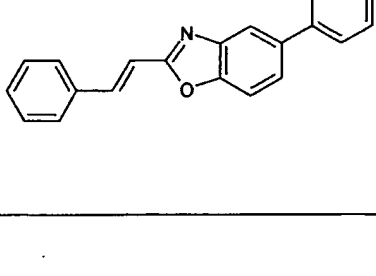
〔表 3 1〕

実 186		実 191	
実 187		実 192	
実 188		実 193	
実 189		実 194	
実 190		実 195	

〔表 3 2〕

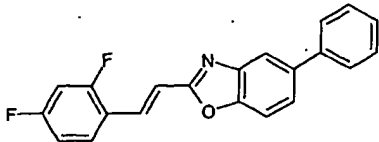
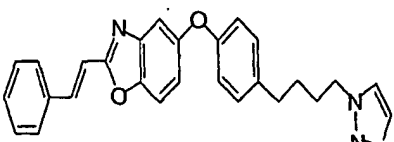
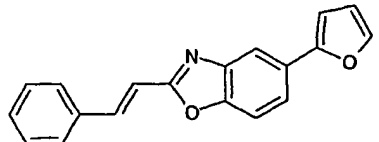
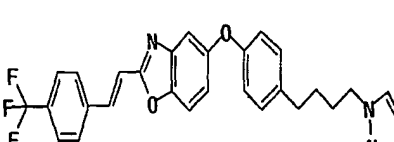
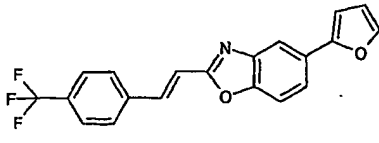
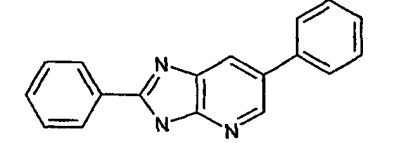
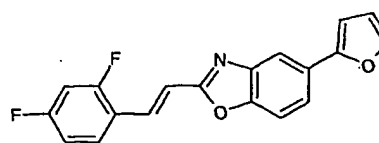
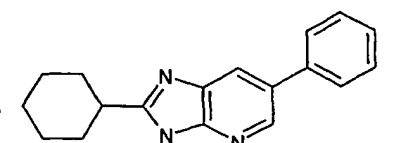
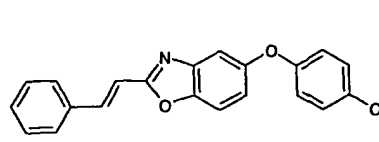
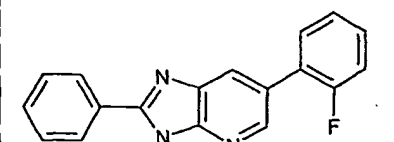
実 196		実 201	
実 197		実 202	
実 198		実 203	
実 199		実 204	
実 200		実 205	

〔表 3 3〕

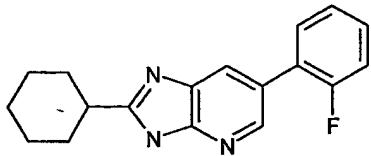
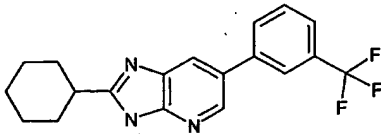
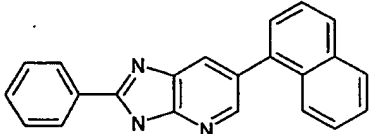
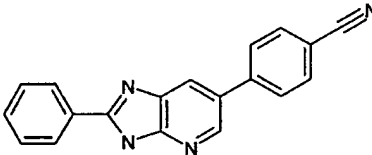
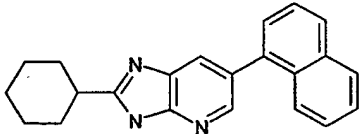
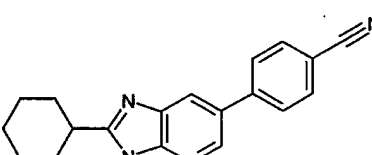
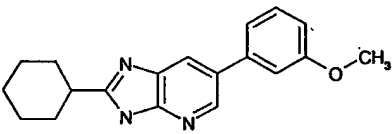
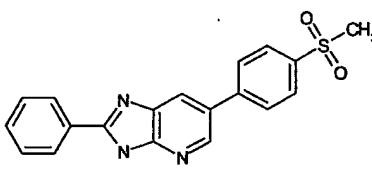
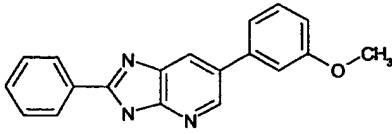
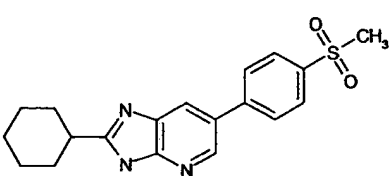
実 206		実 211	
実 207		実 212	
実 208		実 213	
実 209		実 214	
実 210		実 215	

〔表 3 4〕

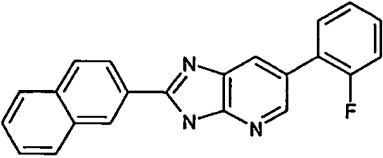
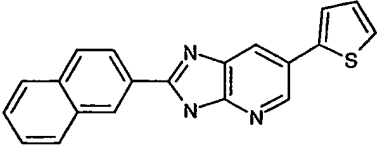
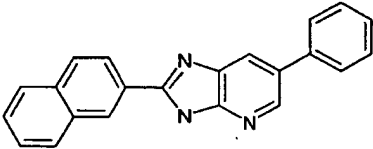
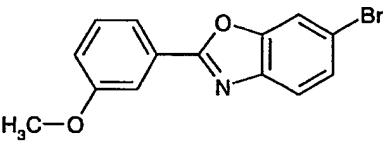
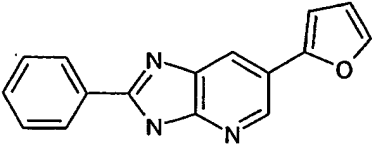
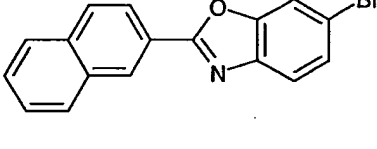
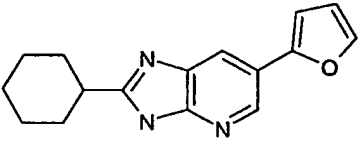
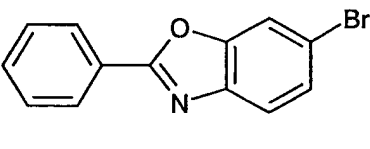
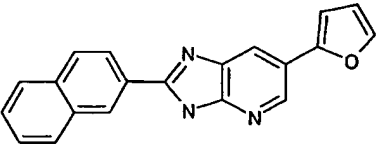
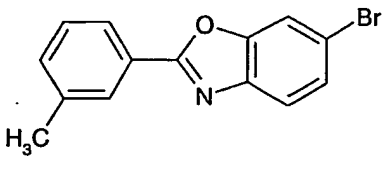


実 216		実 221	
実 217		実 222	
実 218		実 223	
実 219		実 224	
実 220		実 225	

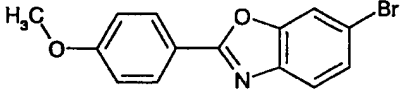
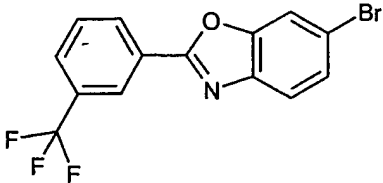
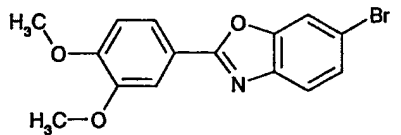
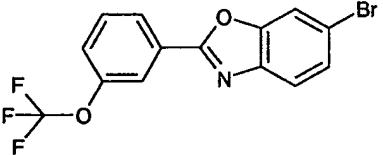
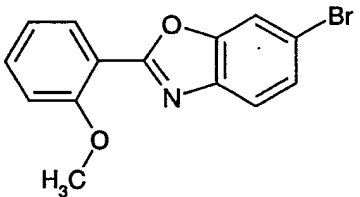
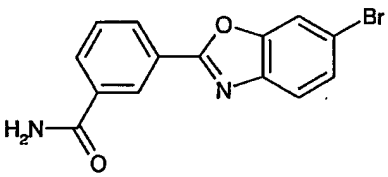
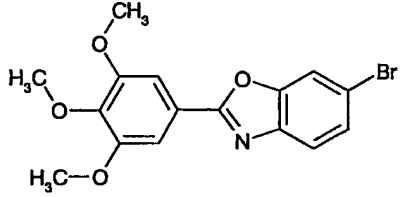
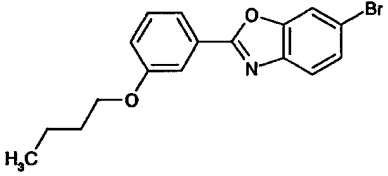
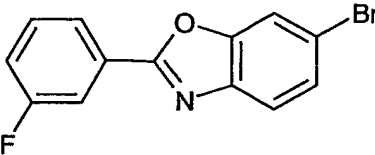
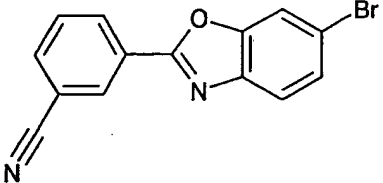
〔表 3 5〕

実 226		実 231	
実 227		実 232	
実 228		実 233	
実 229		実 234	
実 230		実 235	

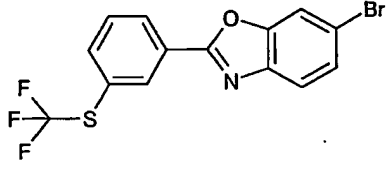
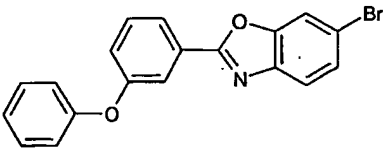
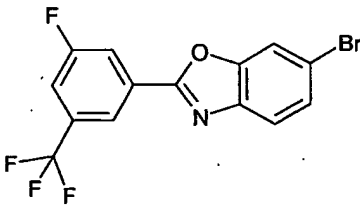
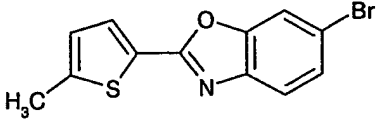
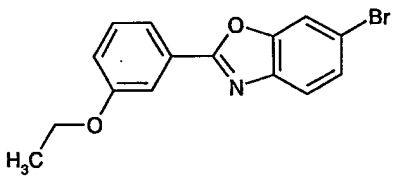
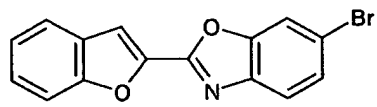
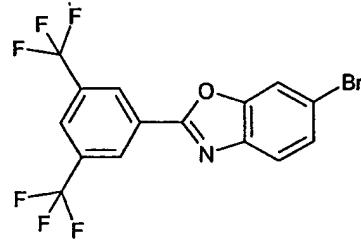
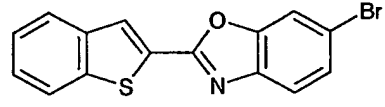
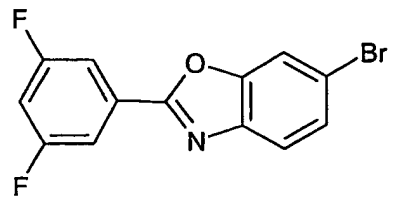
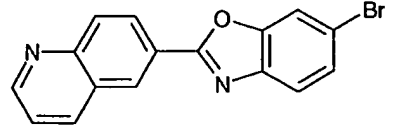
〔表 3 6〕

実 236		実 241	
実 237		実 242	
実 238		実 243	
実 239		実 244	
実 240		実 245	

〔表 3 7〕

実 246		実 251	
実 247		実 252	
実 248		実 253	
実 249		実 254	
実 250		実 255	

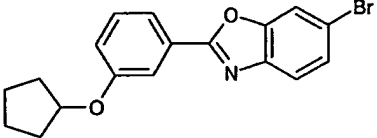
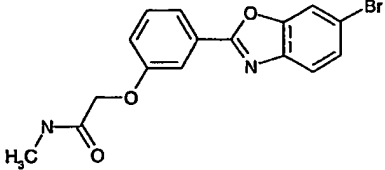
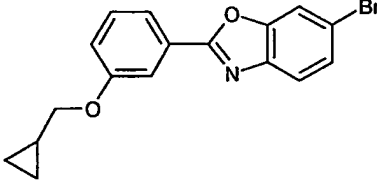
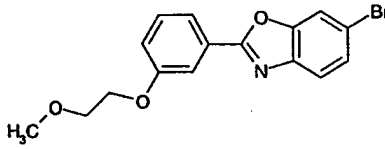
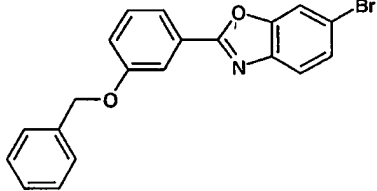
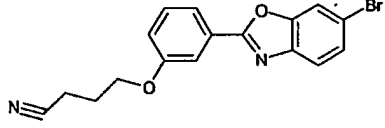
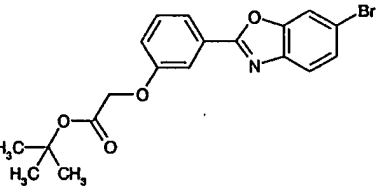
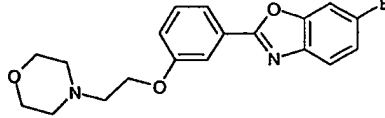
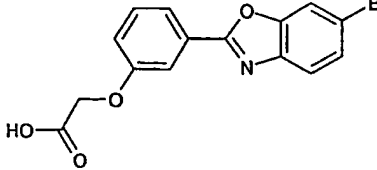
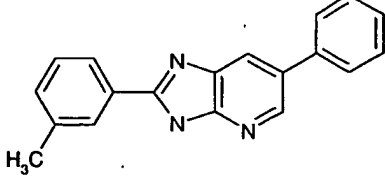
〔表 38〕

実 256		実 261	
実 257		実 262	
実 258		実 263	
実 259		実 264	
実 260		実 265	

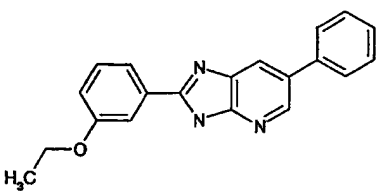
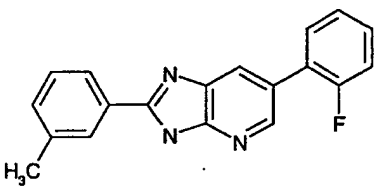
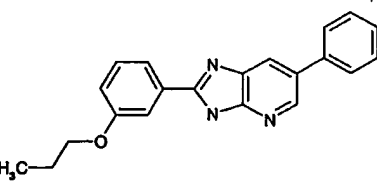
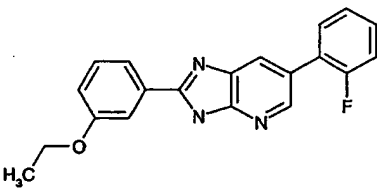
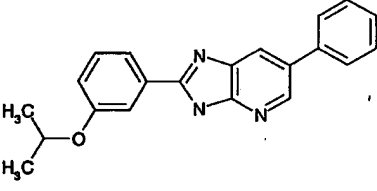
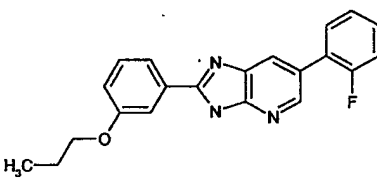
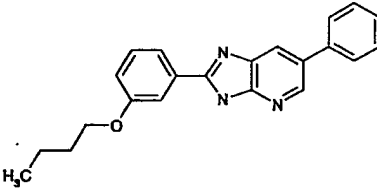
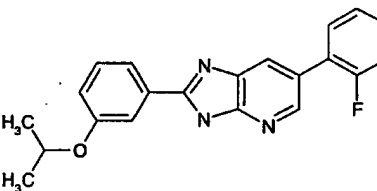
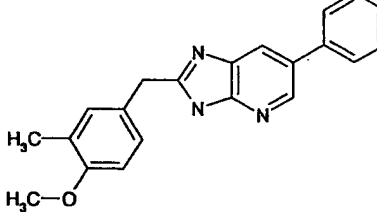
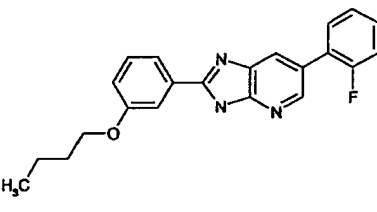
〔表 3 9〕

実 266		実 271	
実 267		実 272	
実 268		実 273	
実 269		実 274	
実 270		実 275	

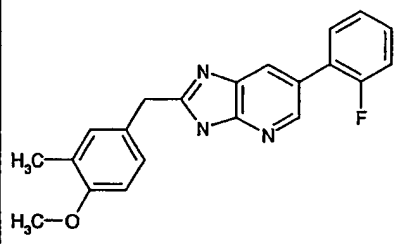
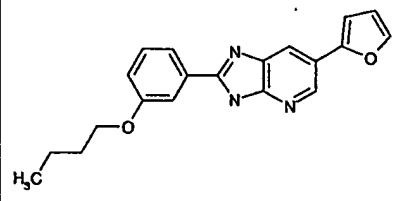
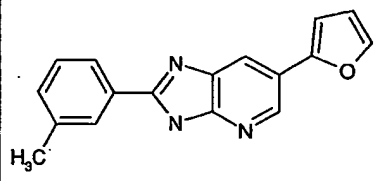
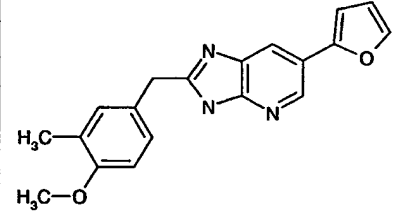
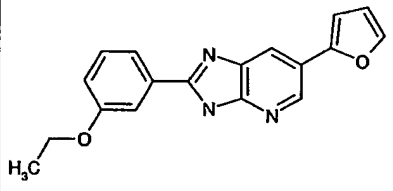
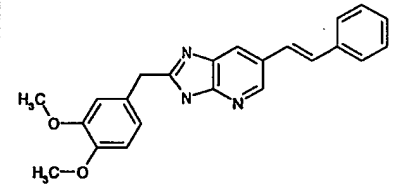
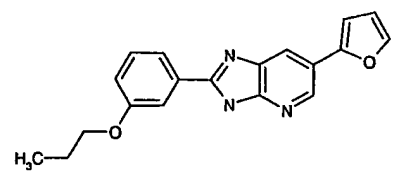
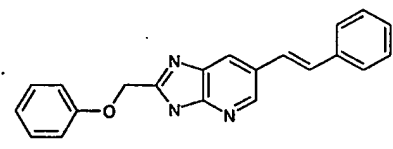
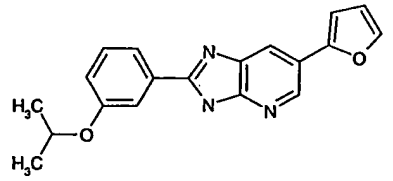
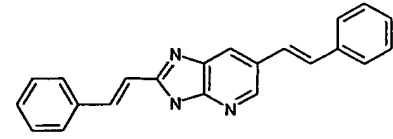
〔表 40〕

実 276		実 281	
実 277		実 282	
実 278		実 283	
実 279		実 284	
実 280		実 285	

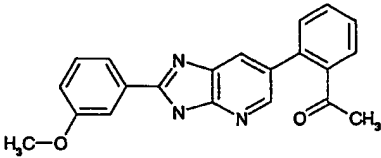
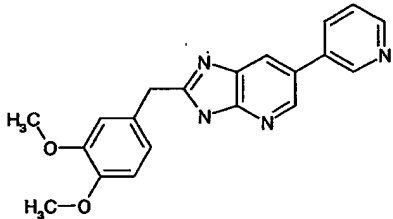
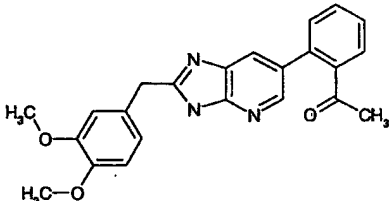
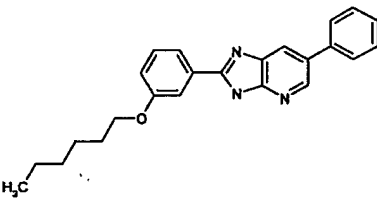
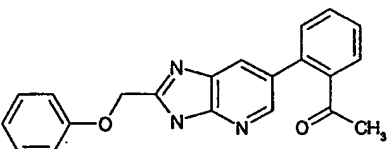
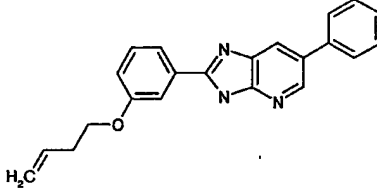
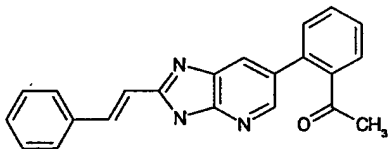
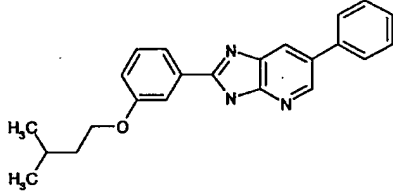
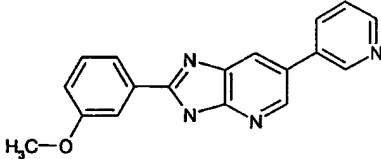
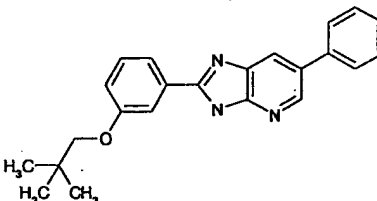
〔表 4 1〕

実 286		実 291	
実 287		実 292	
実 288		実 293	
実 289		実 294	
実 290		実 295	

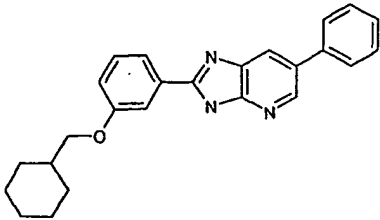
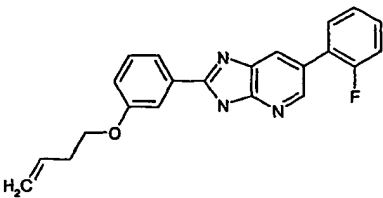
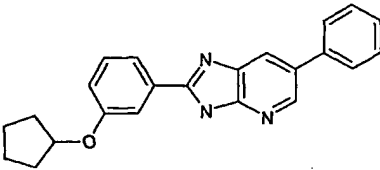
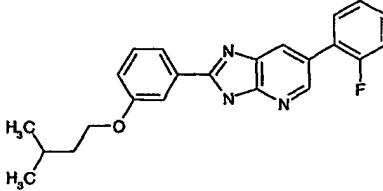
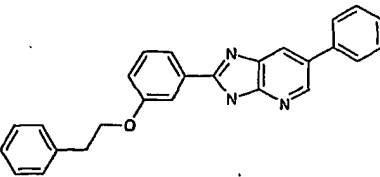
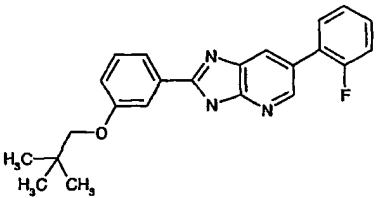
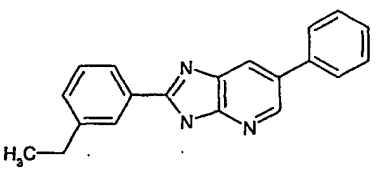
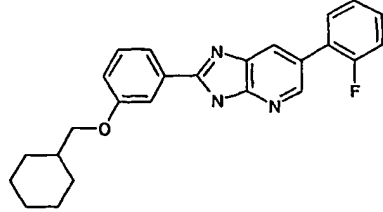
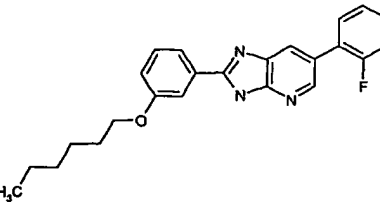
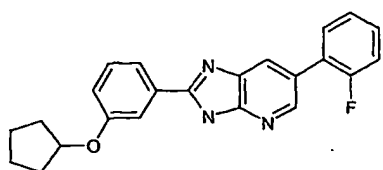


実 296		実 301	
実 297		実 302	
実 298		実 303	
実 299		実 304	
実 300		実 305	

〔表 4 3〕

突 306		突 311	
突 307		突 312	
突 308		突 313	
突 309		突 314	
突 310		突 315	

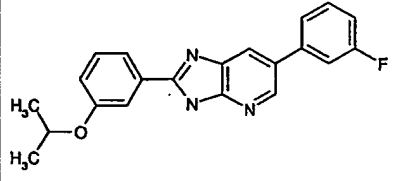
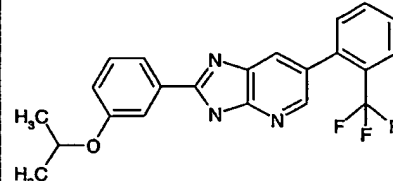
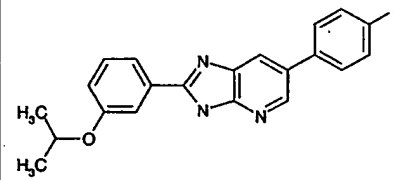
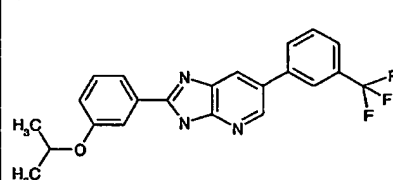
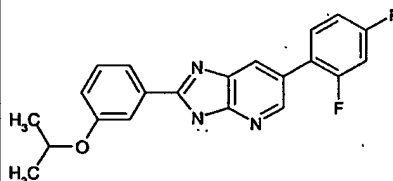
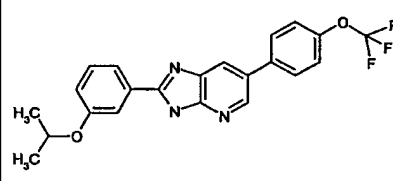
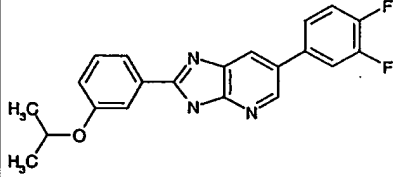
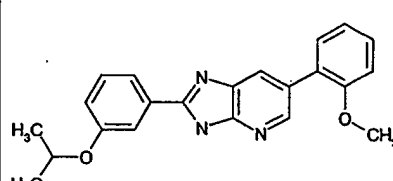
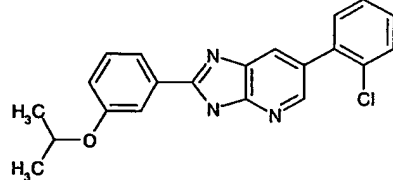
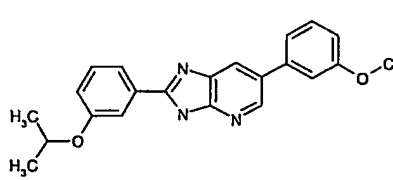
〔表 4 4〕

実 316		実 321	
実 317		実 322	
実 318		実 323	
実 319		実 324	
実 320		実 325	

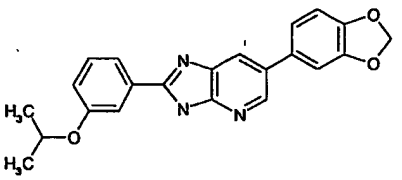
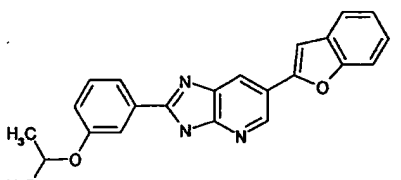
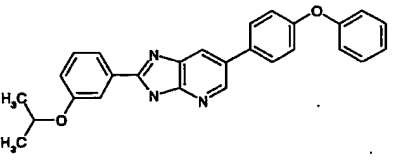
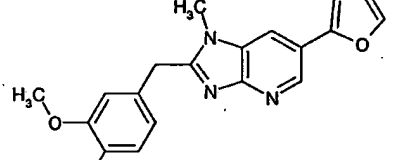
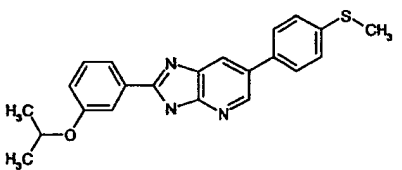
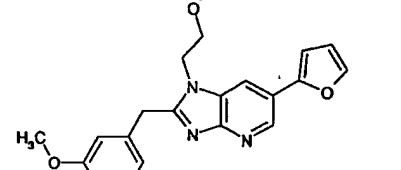
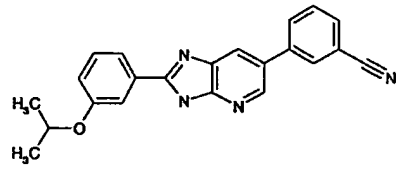
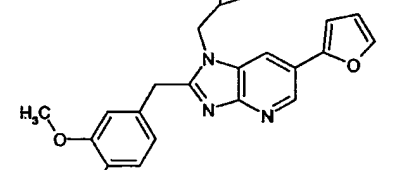
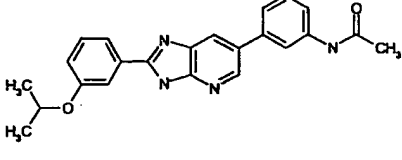
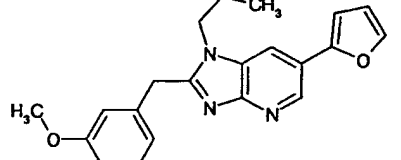
〔表 4 5〕

実 326		実 331	
実 327		実 332	
実 328		実 333	
実 329		実 334	
実 330		実 335	

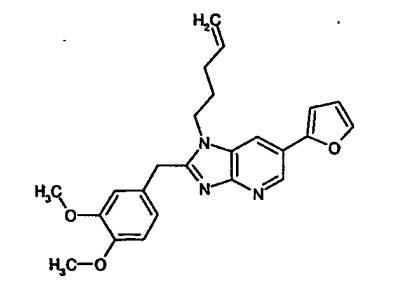
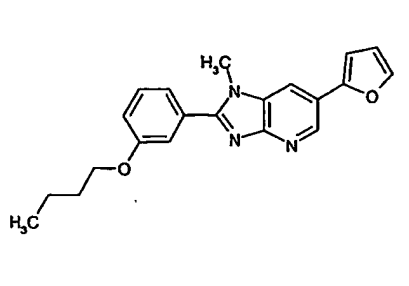
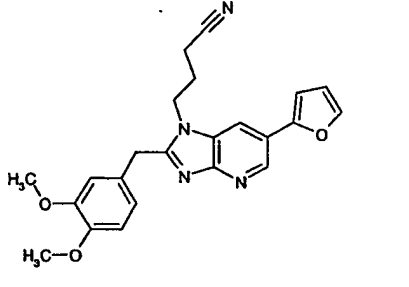
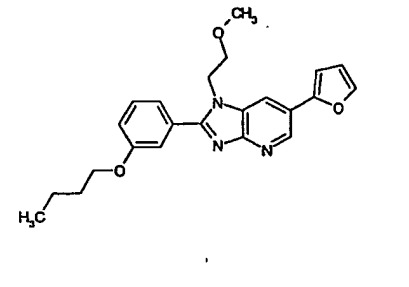
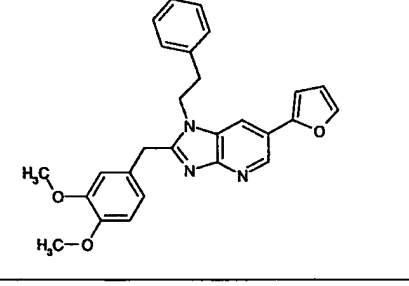
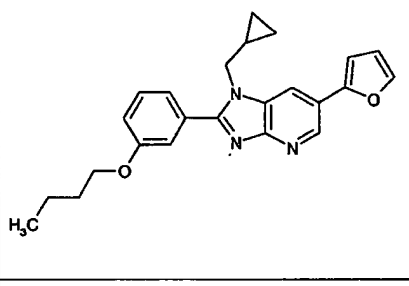
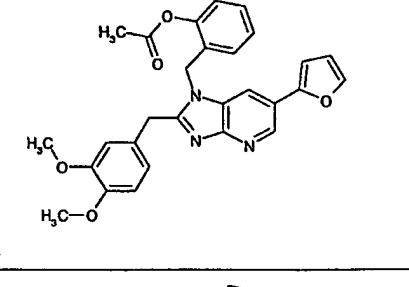
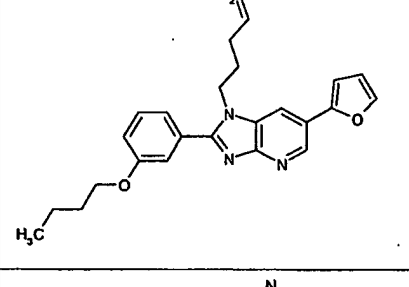
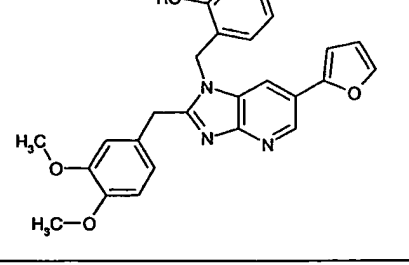
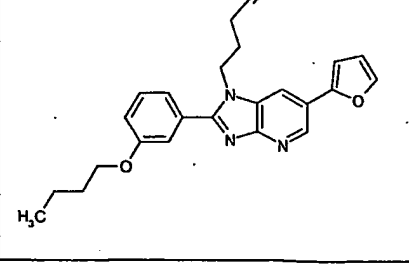
〔表 4 6〕

実 336		実 341	
実 337		実 342	
実 338		実 343	
実 339		実 344	
実 340		実 345	

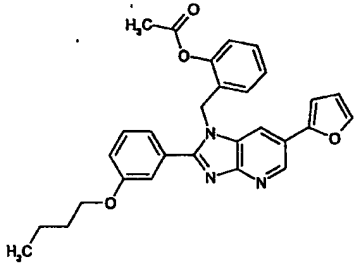
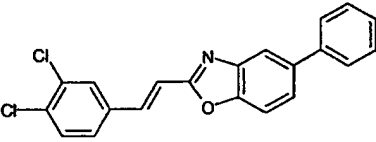
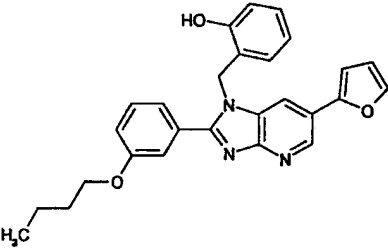
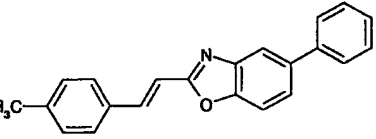
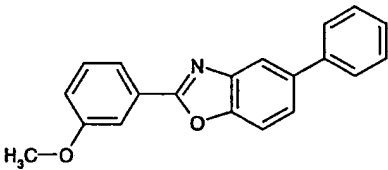
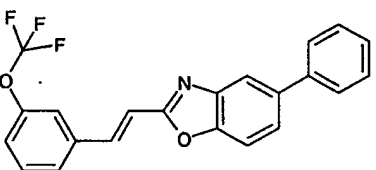
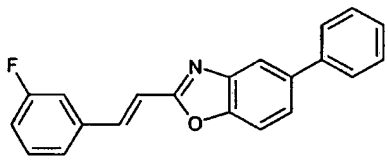
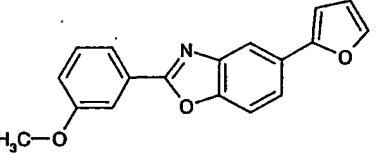
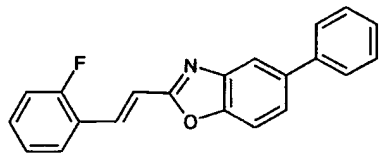
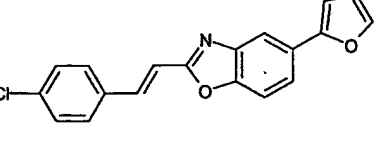
〔表 4 7〕

実 346		実 351	
実 347		実 352	
実 348		実 353	
実 349		実 354	
実 350		実 355	

〔表.48〕

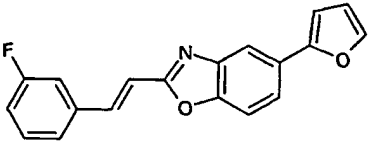
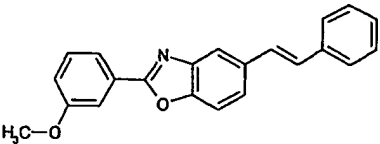
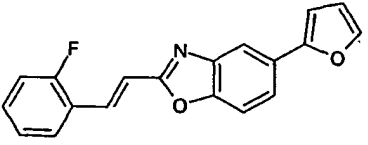
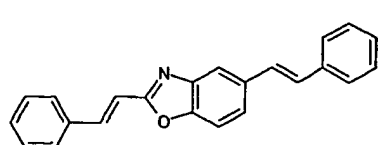
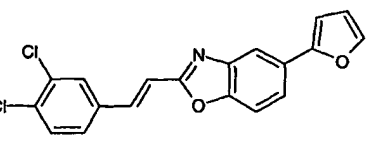
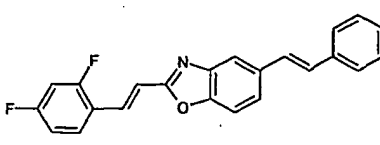
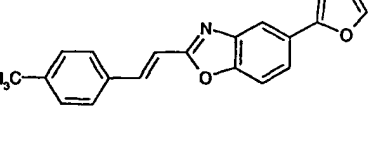
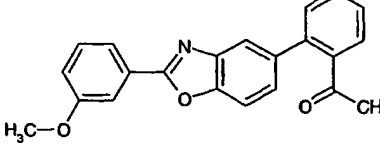
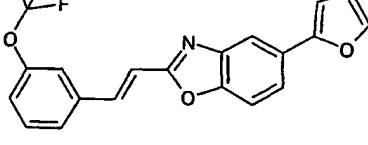
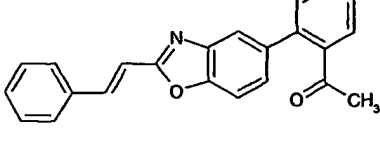
実 356		実 361	
実 357		実 362	
実 358		実 363	
実 359		実 364	
実 360		実 365	

[表 4 9]

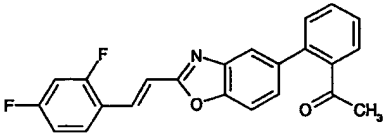
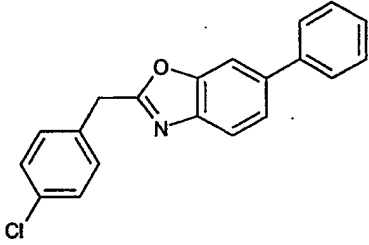
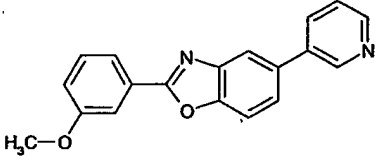
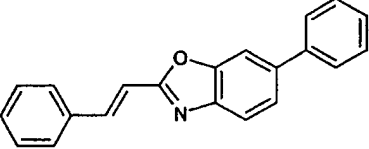
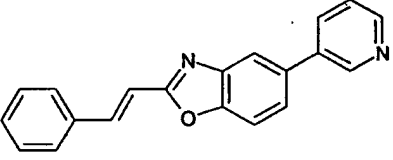
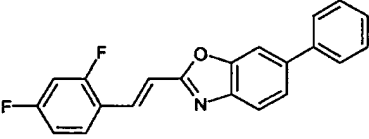
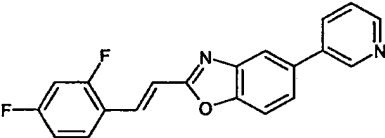
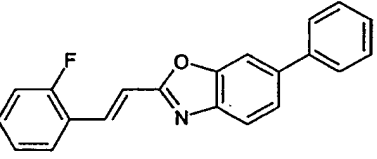
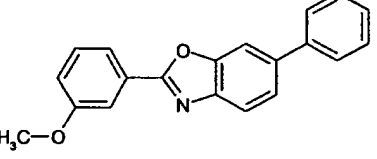
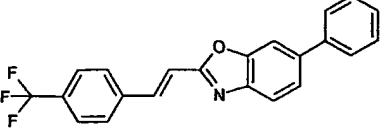
実 366		実 371	
実 367		実 372	
実 368		実 373	
実 369		実 374	
実 370		実 375	

〔表 50〕

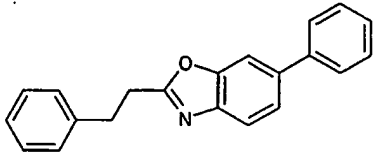
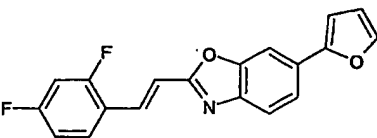
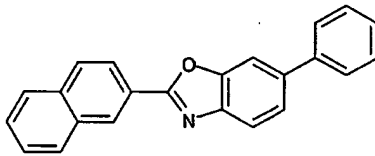
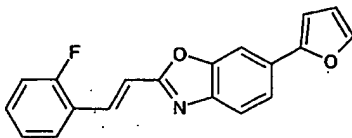
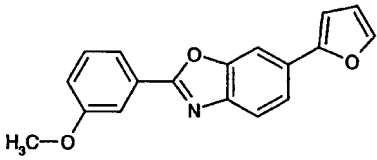
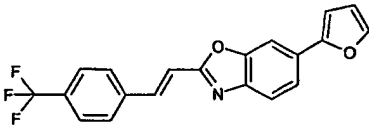
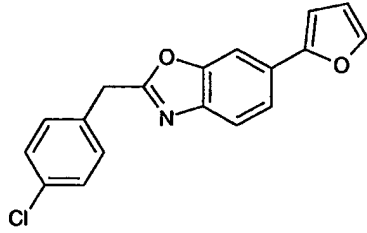
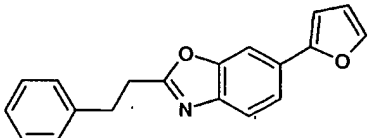
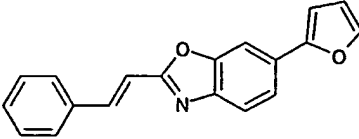
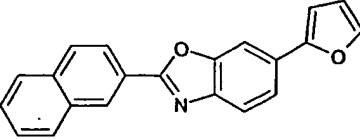


実 376		実 381	
実 377		実 382	
実 378		実 383	
実 379		実 384	
実 380		実 385	

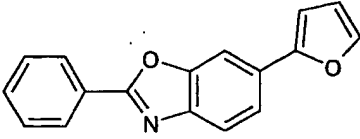
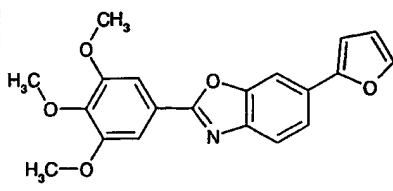
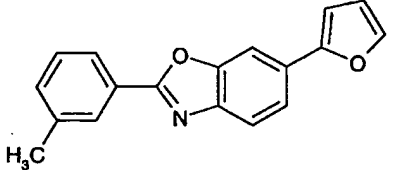
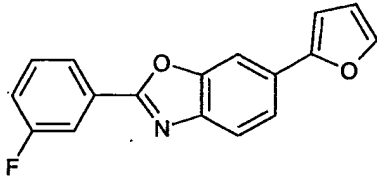
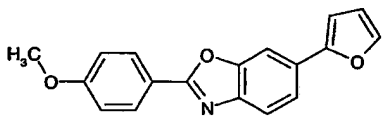
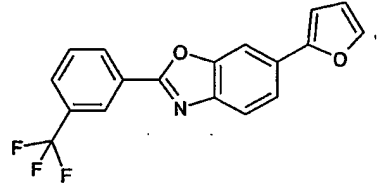
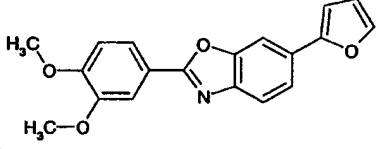
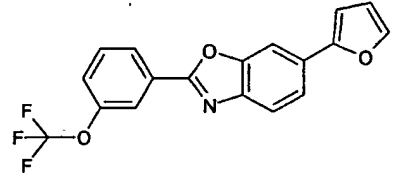
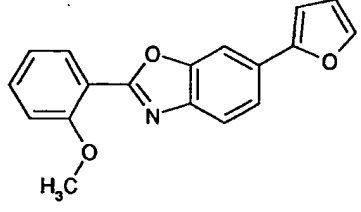
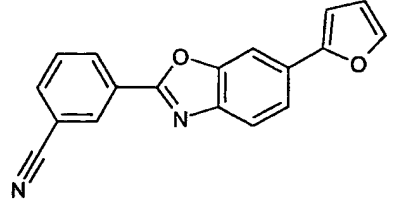
〔表 5 1〕

実 386		実 391	
実 387		実 392	
実 388		実 393	
実 389		実 394	
実 390		実 395	

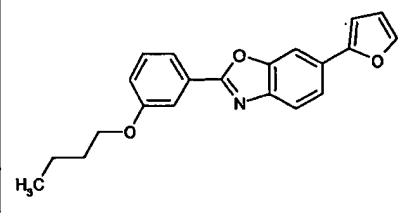
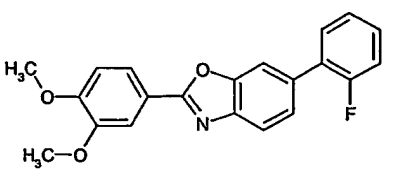
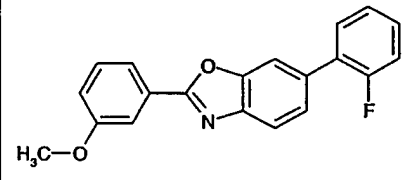
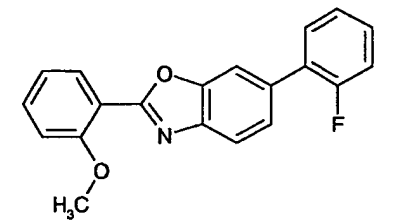
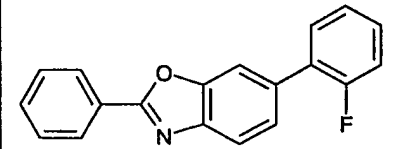
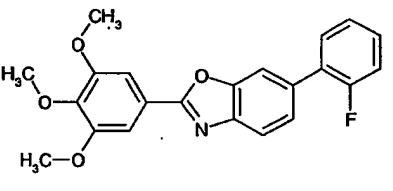
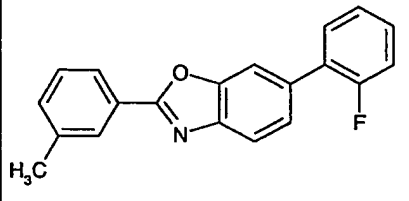
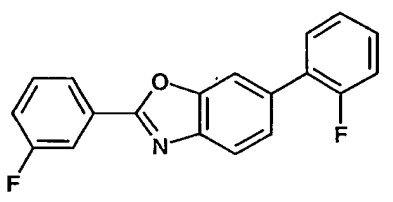
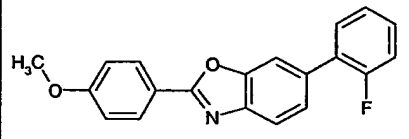
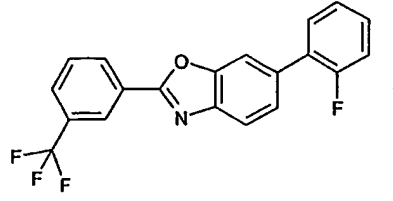
〔表 5 2〕

実 396		実 401	
実 397		実 402	
実 398		実 403	
実 399		実 404	
実 400		実 405	

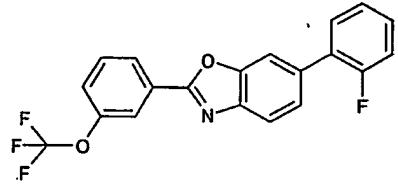
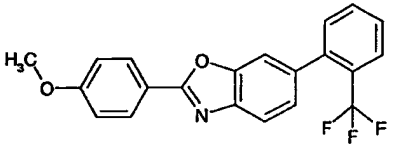
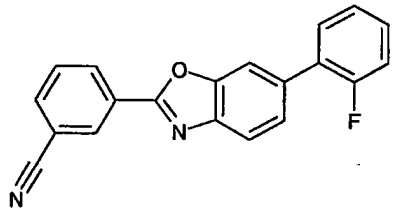
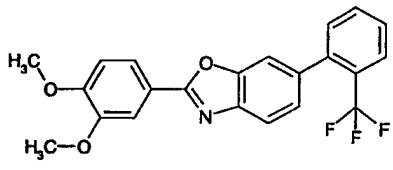
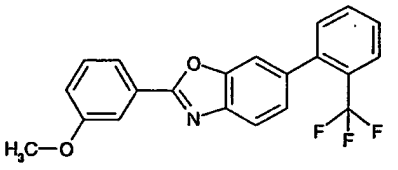
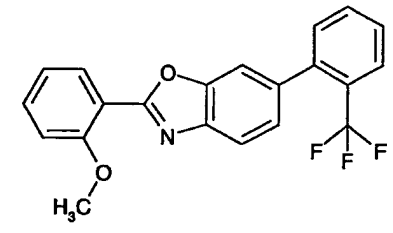
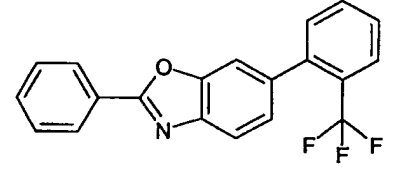
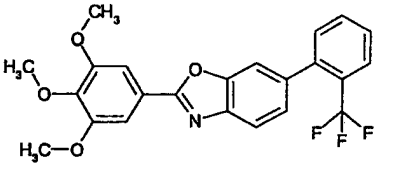
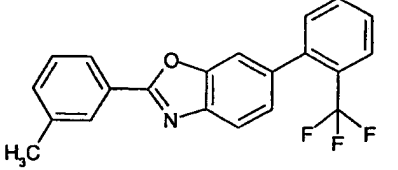
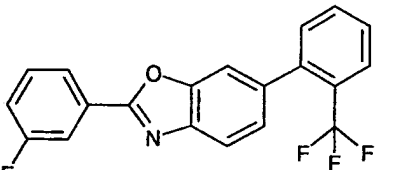
〔表 5 3〕

実 406		実 411	
実 407		実 412	
実 408		実 413	
実 409		実 414	
実 410		実 415	

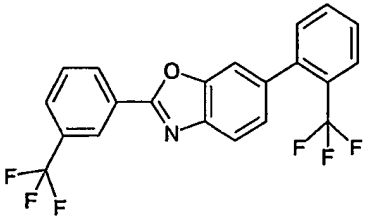
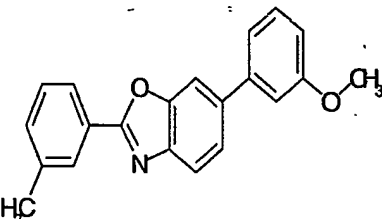
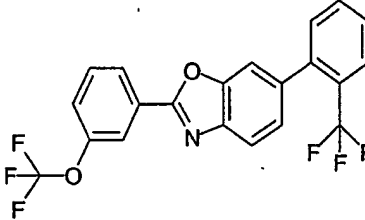
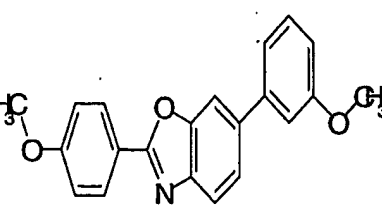
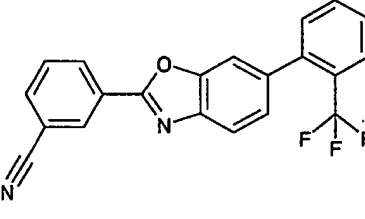
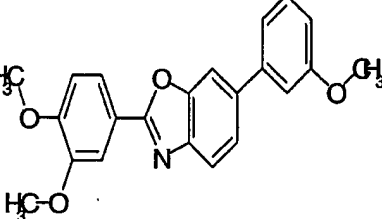
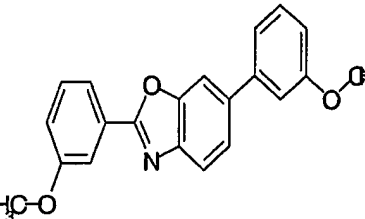
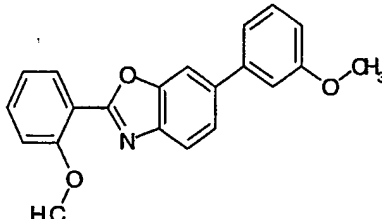
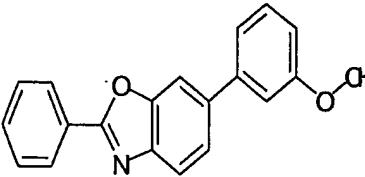
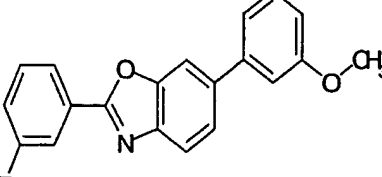
〔表 5 4〕

実 416		実 421	
実 417		実 422	
実 418		実 423	
実 419		実 424	
実 420		実 425	

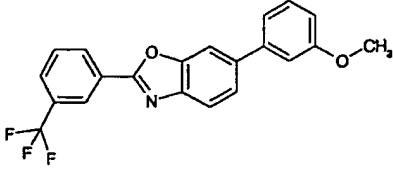
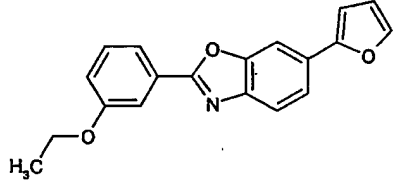
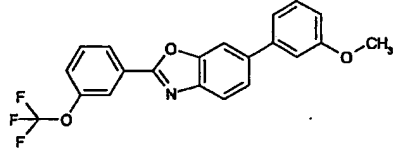
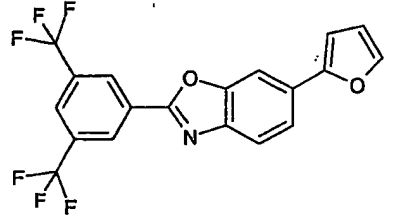
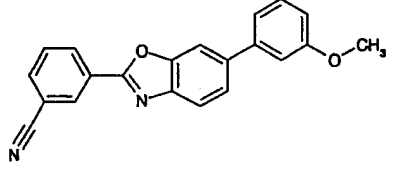
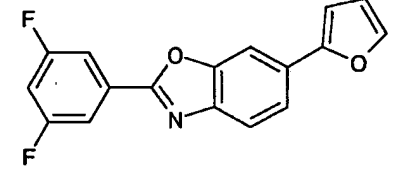
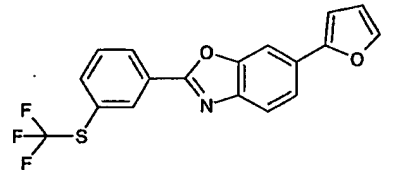
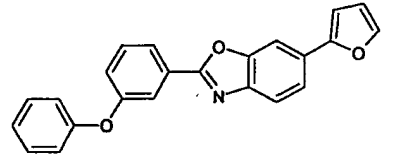
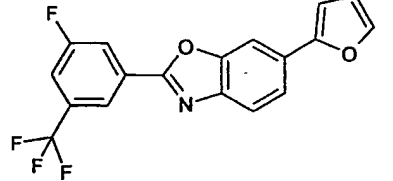
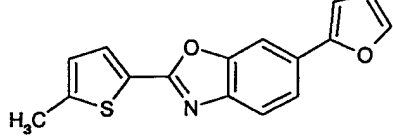
〔表 5 5〕

実 426		実 431	
実 427		実 432	
実 428		実 433	
実 429		実 434	
実 430		実 435	

〔表 5 6〕

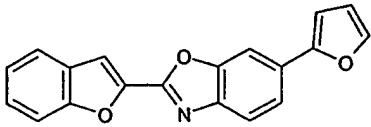
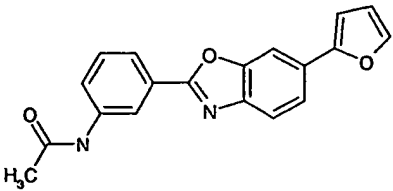
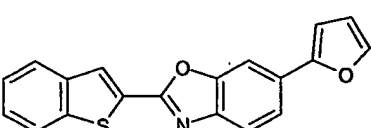
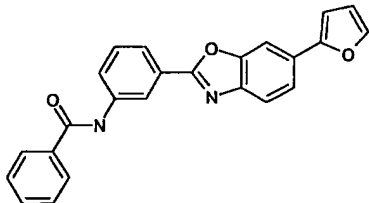
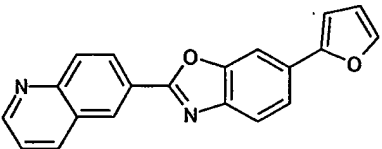
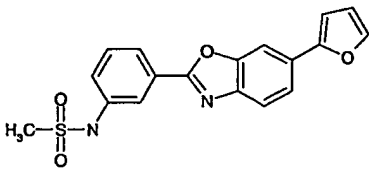
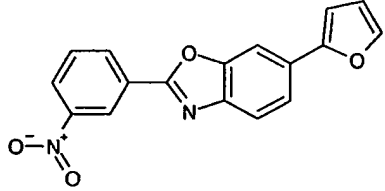
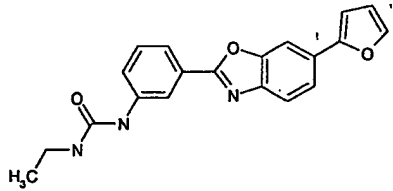
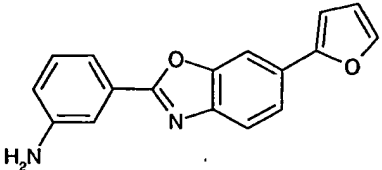
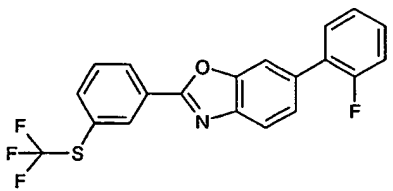
実 436		実 441	
実 437		実 442	
実 438		実 443	
実 439		実 444	
実 440		実 445	

〔表 5 7〕

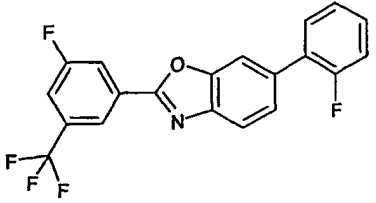
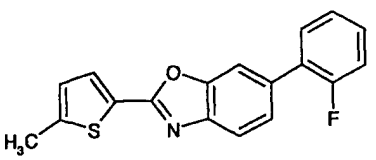
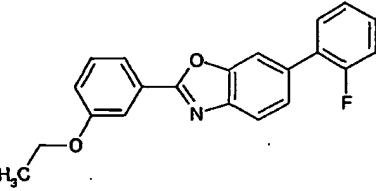
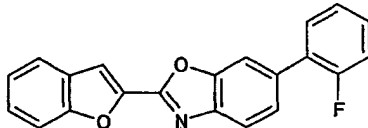
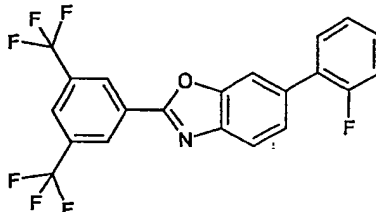
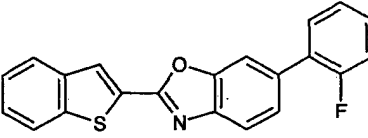
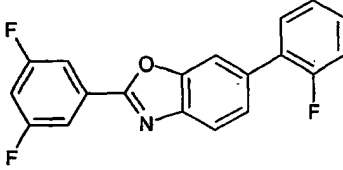
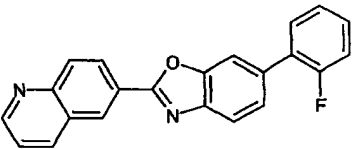
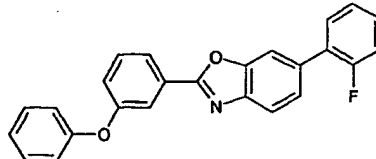
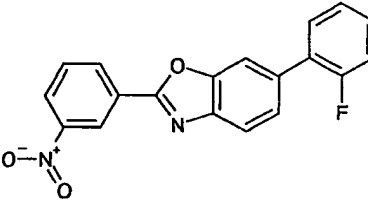
実 446		実 451	
実 447		実 452	
実 448		実 453	
実 449		実 454	
実 450		実 455	

〔表 58〕

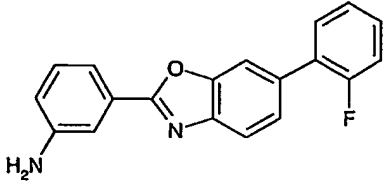
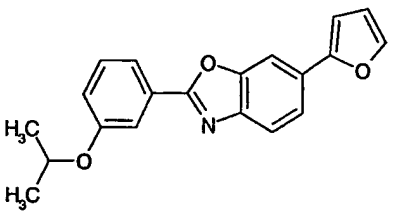
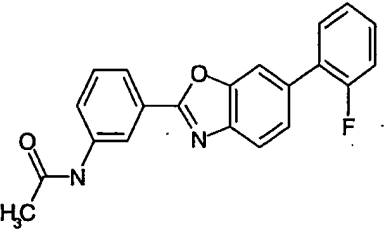
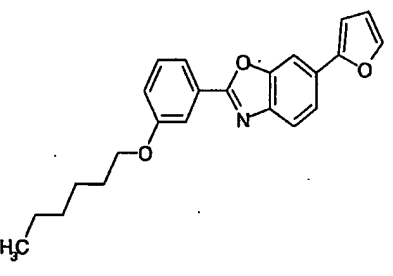
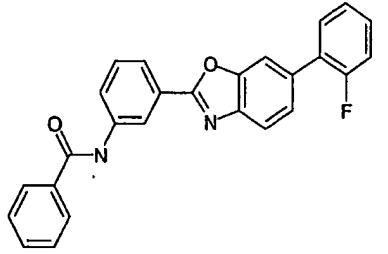
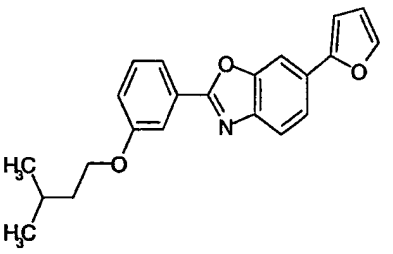
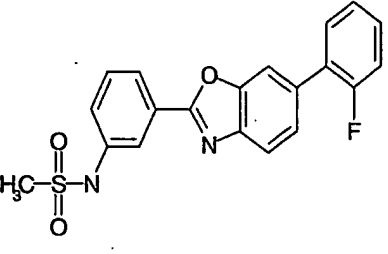
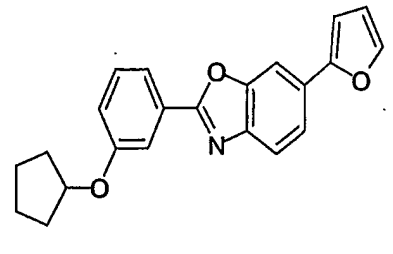
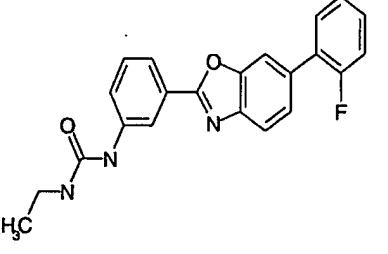
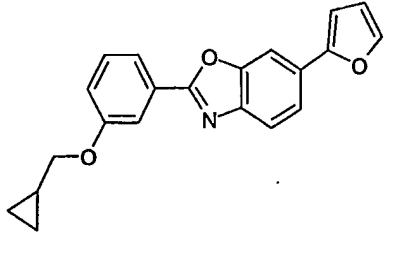


実 456		実 461	
実 457		実 462	
実 458		実 463	
実 459		実 464	
実 460		実 465	

〔表 5 9〕

実 466		実 471	
実 467		実 472	
実 468		実 473	
実 469		実 474	
実 470		実 475	

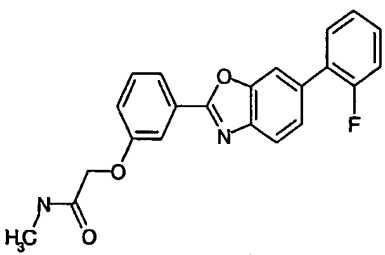
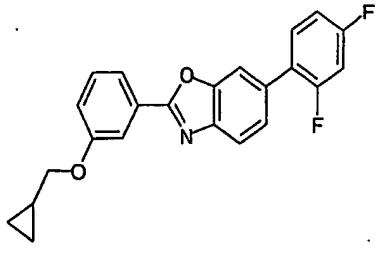
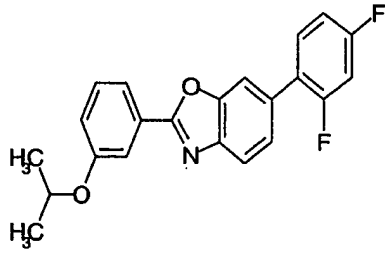
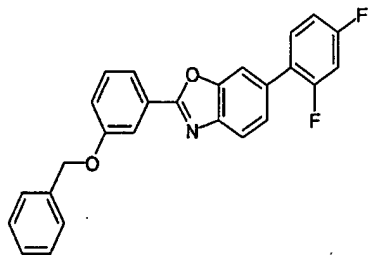
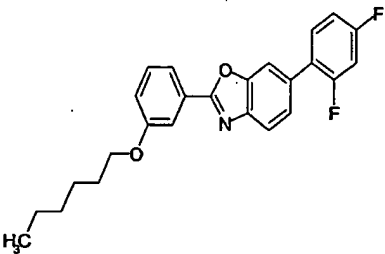
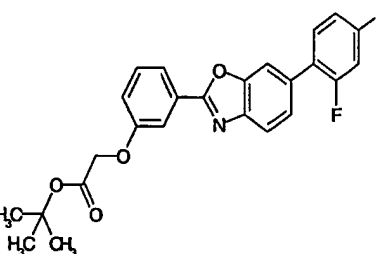
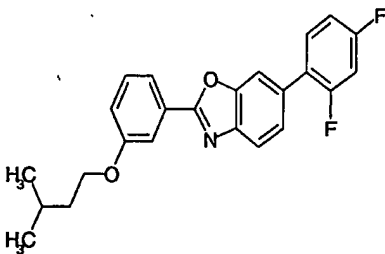
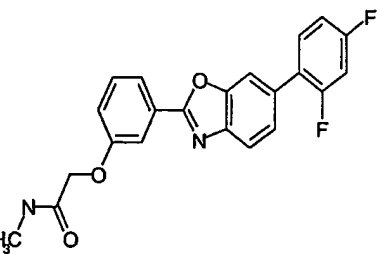
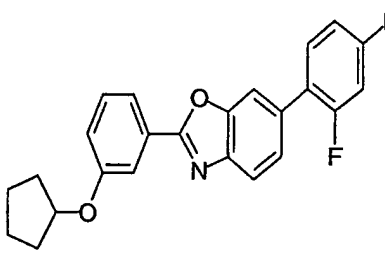
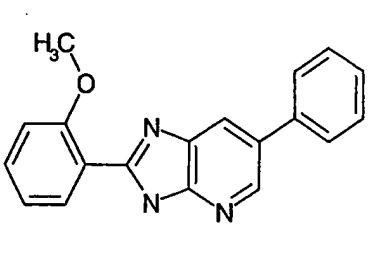
[表 6 0]

実 476		実 481	
実 477		実 482	
実 478		実 483	
実 479		実 484	
実 480		実 485	

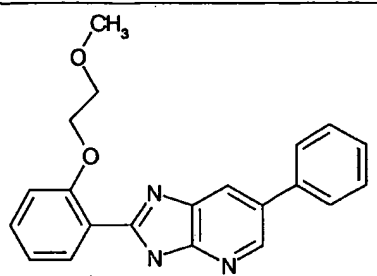
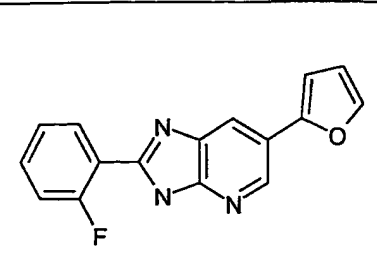
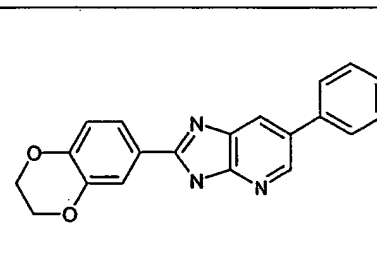
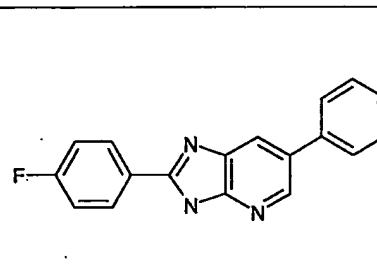
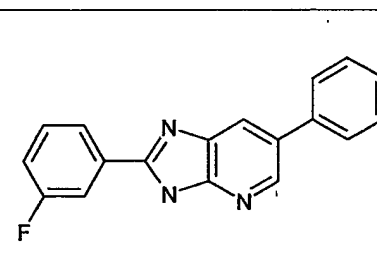
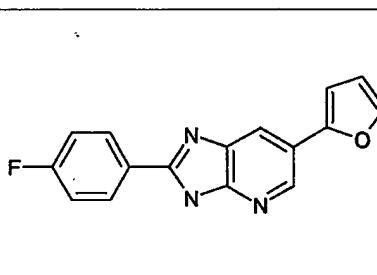
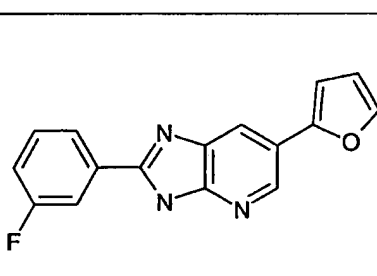
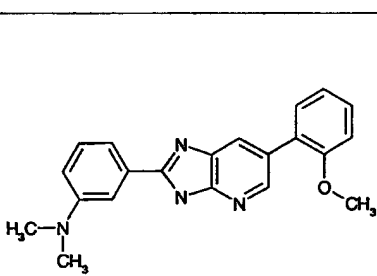
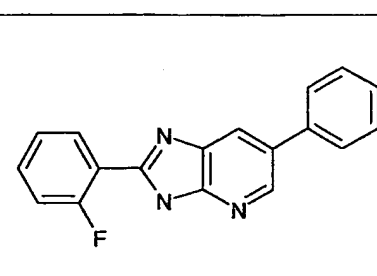
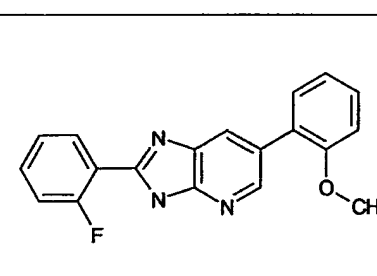
〔表 6 1〕

実 486		実 491	
実 487		実 492	
実 488		実 493	
実 489		実 494	
実 490		実 495	

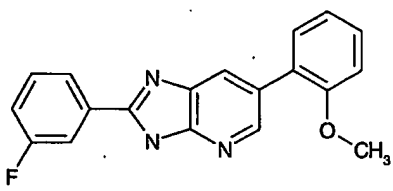
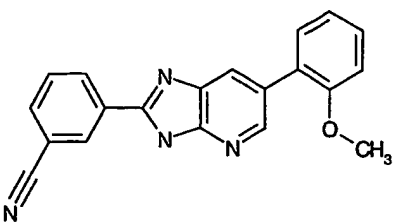
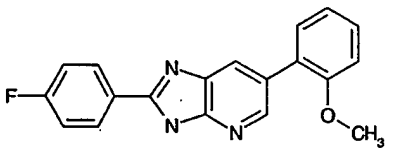
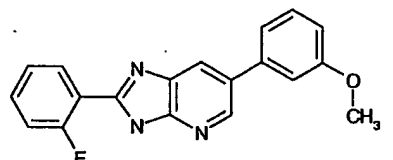
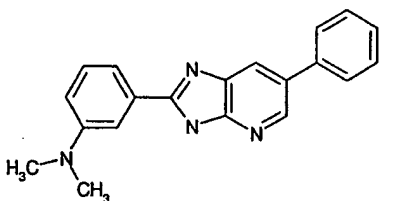
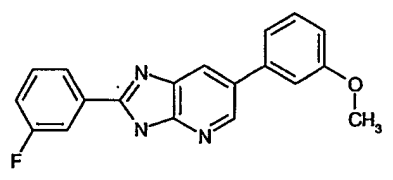
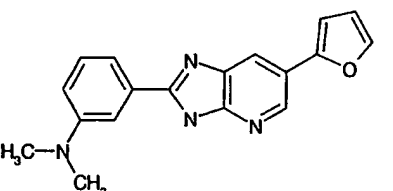
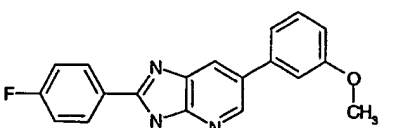
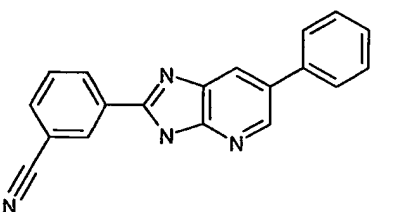
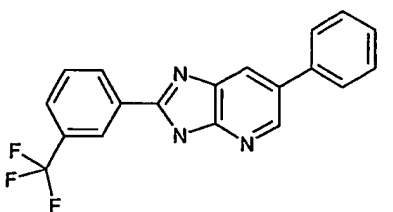
〔表 6 2〕

実 496		実 501	
実 497		実 502	
実 498		実 503	
実 499		実 504	
実 500		実 505	

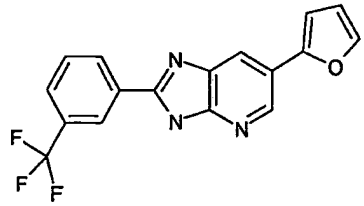
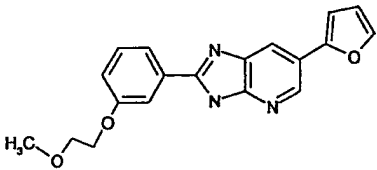
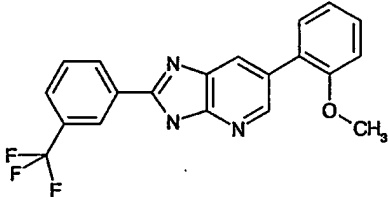
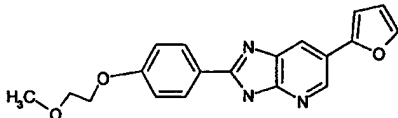
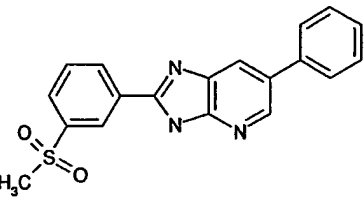
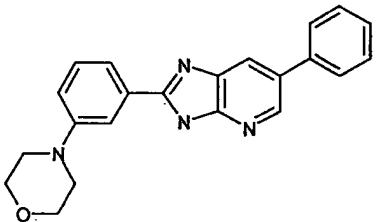
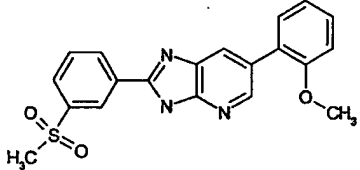
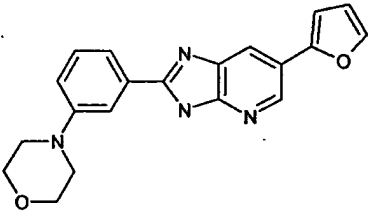
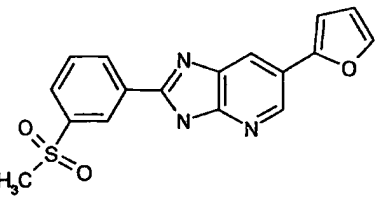
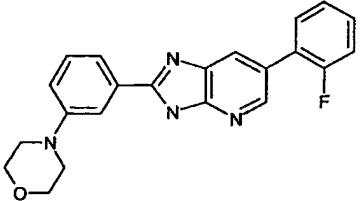
〔表 6 3〕

実 506		実 511	
実 507		実 512	
実 508		実 513	
実 509		実 514	
実 510		実 515	

〔表 6 4〕

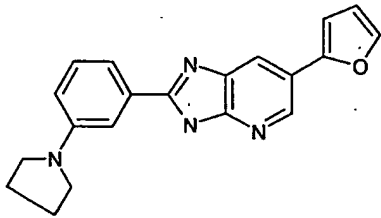
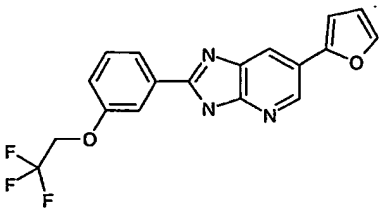
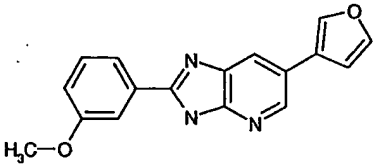
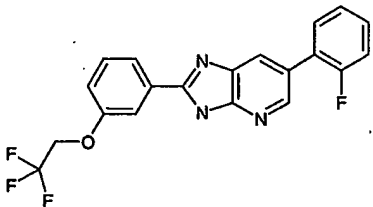
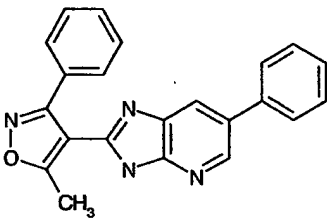
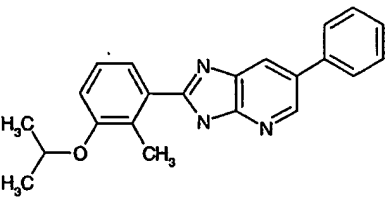
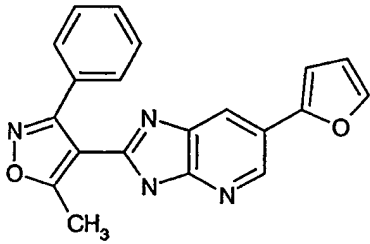
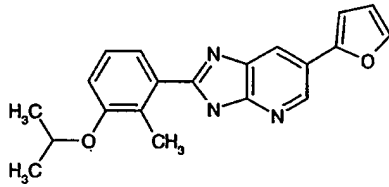
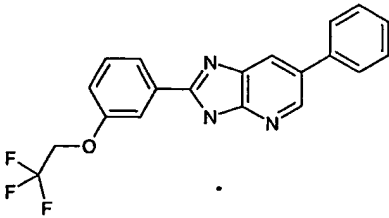
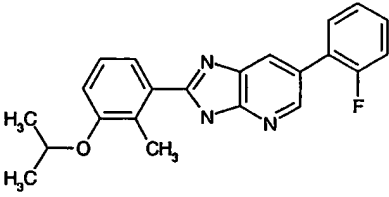
実 516		実 521	
実 517		実 522	
実 518		実 523	
実 519		実 524	
実 520		実 525	

〔表 6 5〕

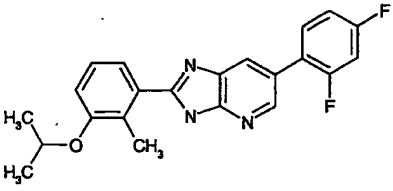
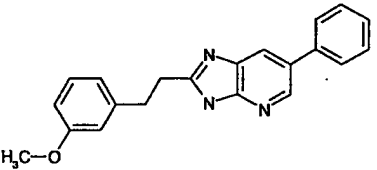
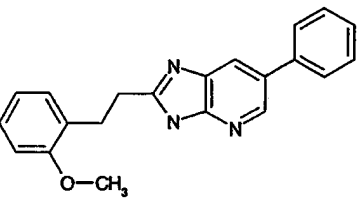
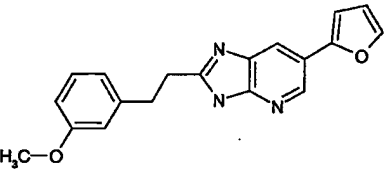
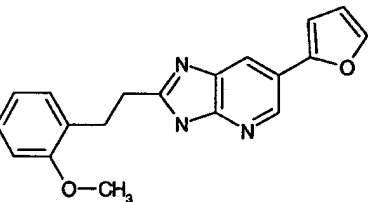
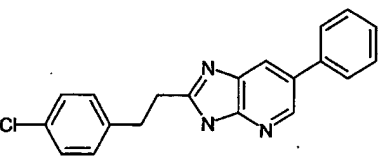
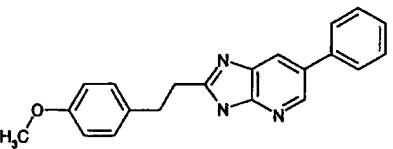
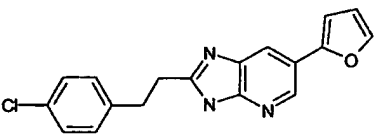
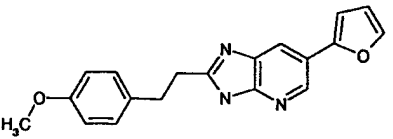
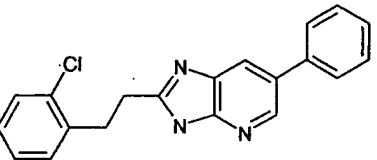
実 526		実 531	
実 527		実 532	
実 528		実 533	
実 529		実 534	
実 530		実 535	

〔表 6 6〕

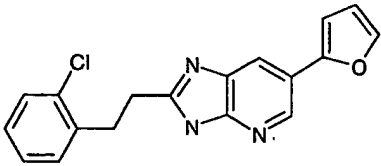
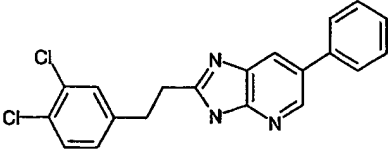
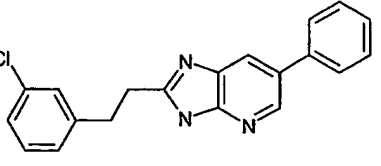
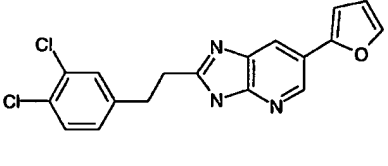
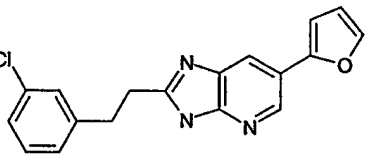
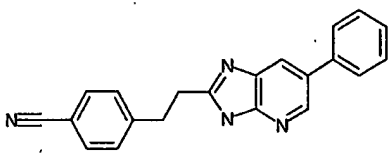
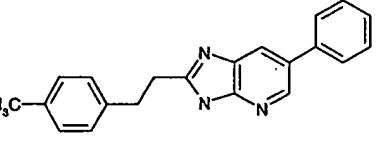
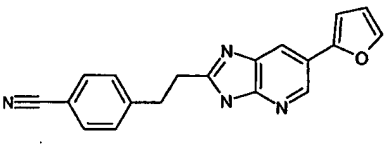
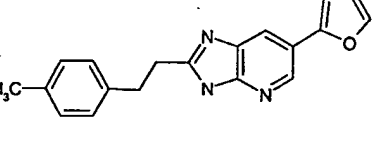
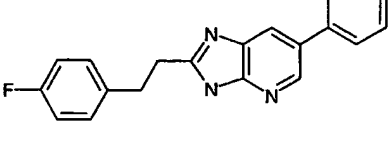


実 536		実 541	
実 537		実 542	
実 538		実 543	
実 539		実 544	
実 540		実 545	

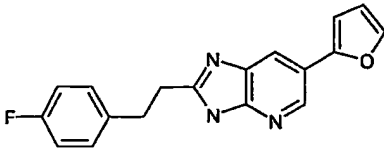
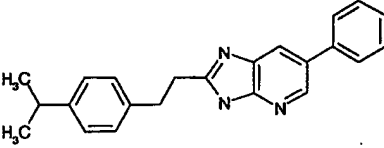
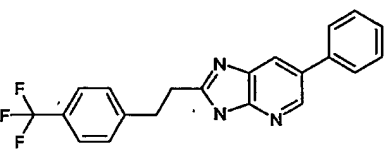
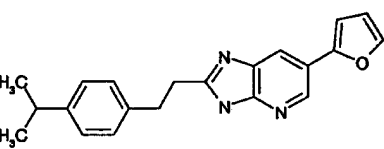
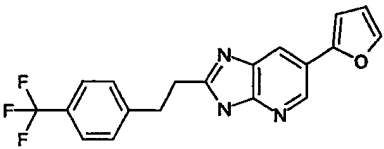
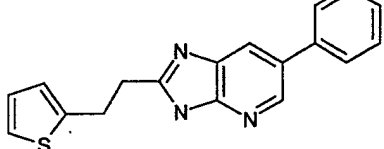
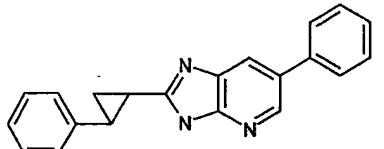
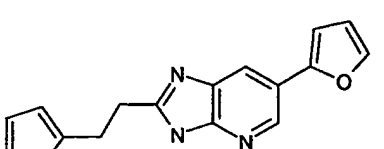
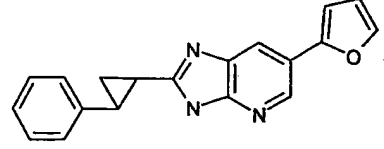
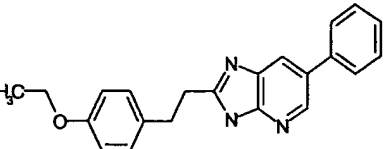
〔表 6 7〕

実 546		実 551	
実 547		実 552	
実 548		実 553	
実 549		実 554	
実 550		実 555	

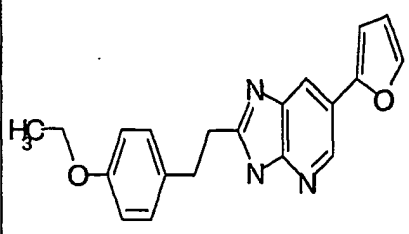
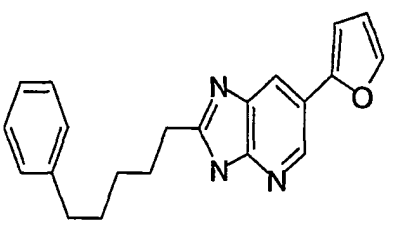
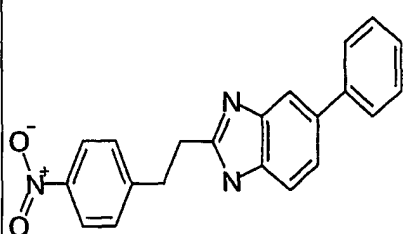
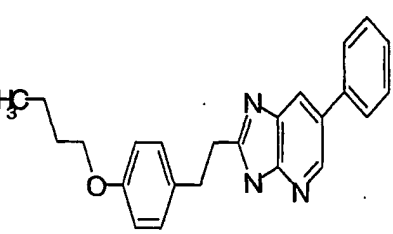
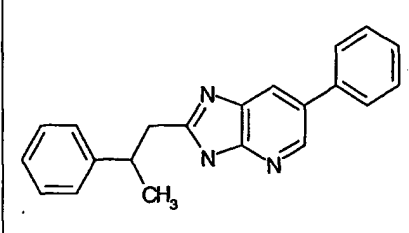
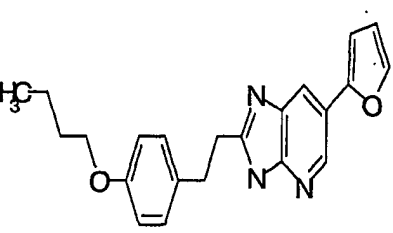
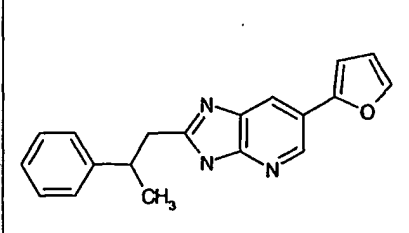
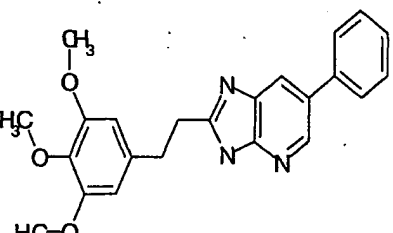
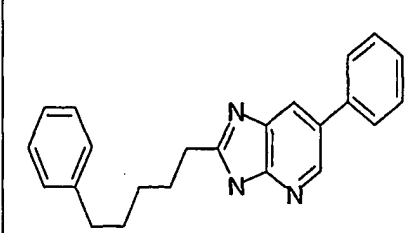
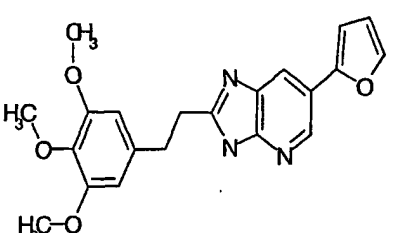
〔表 6 8〕

実 556		実 561	
実 557		実 562	
実 558		実 563	
実 559		実 564	
実 560		実 565	

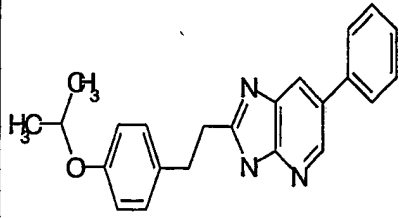
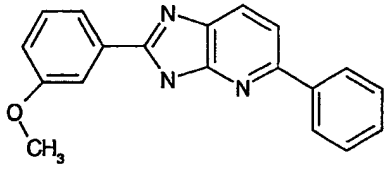
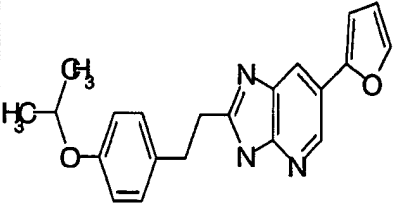
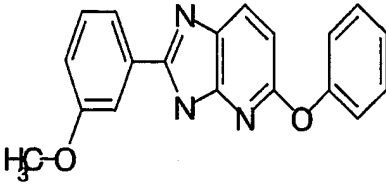
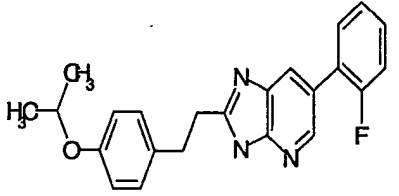
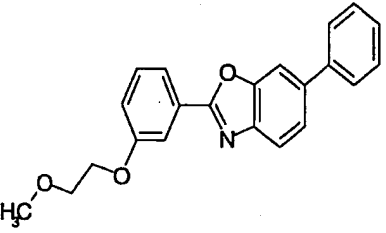
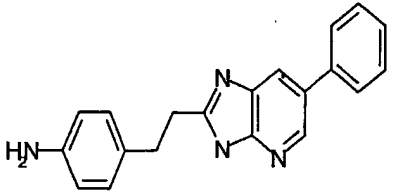
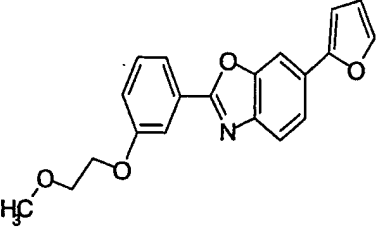
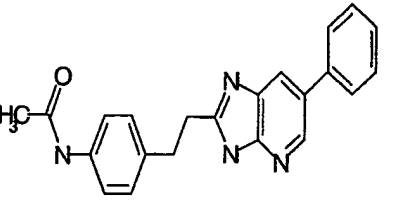
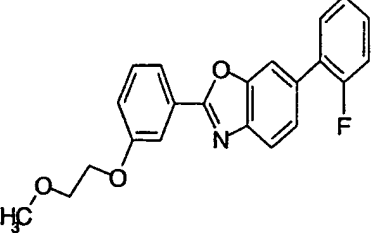
〔表 6 9〕

実 566		実 571	
実 567		実 572	
実 568		実 573	
実 569		実 574	
実 570		実 575	

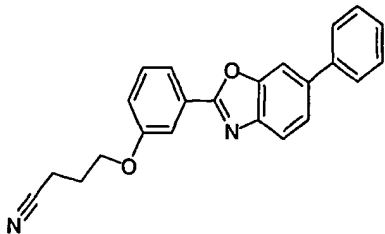
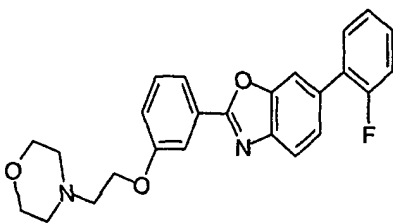
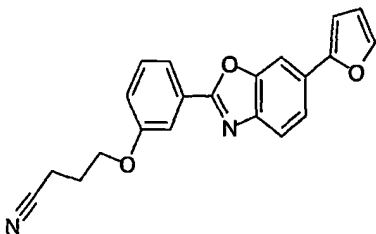
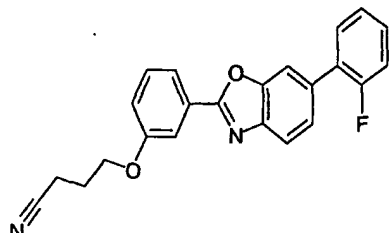
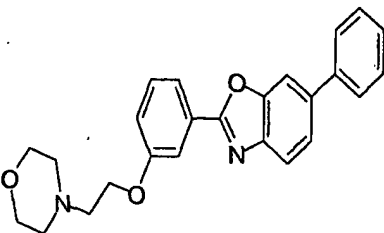
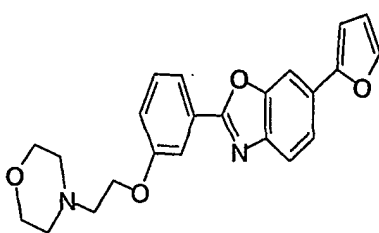
〔表 7 0〕

実 576		実 581	
実 577		実 582	
実 578		実 583	
実 579		実 584	
実 580		実 585	

〔表 7 1〕

実 586		実 591	
実 587		実 592	
実 588		実 593	
実 589		実 594	
実 590		実 595	

〔表 7 2〕

実 596		実 601	
実 597			
実 598			
実 599			
実 600			

製剤例 1 (一カプセル当たりの用量)

(1) 実施例 1 で得られた化合物 . 10.0mg.

- |                  |        |
|------------------|--------|
| (2) ラクトース        | 90.0mg |
| (3) 微結晶セルロース     | 70.0mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 10.0mg |

前記(1)、(2)および(3)の全量と5.0mgの(4)を混和した後、

- 5 顆粒化し、これに残りの(4)を5.0mg加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例 2 (一錠当たりの用量)

- |                  |        |
|------------------|--------|
| (1) 実施例1で得られた化合物 | 10.0mg |
| (2) 乳糖           | 60.0mg |
| 10 (3) コーンスターチ   | 35.0mg |
| (4) ゼラチン         | 3.0mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg  |

- 実施例4で得られた化合物10.0mgと乳糖60.0mgおよびコーンスターチ35.0mgの混合物を10重量%ゼラチン水溶液0.03ml (ゼラチンとして3.0mg)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化したのち、4  
15 0℃で乾燥し再び濾過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し圧縮する。得られる中心錠をしょ糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液による糖衣でコーティングを施し、ミツロウで艶出して糖衣錠を得る。

20 製剤例 3 (一錠当たりの用量)

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| (1) 実施例1で得られた化合物    | 10.0mg |
| (2) 乳糖              | 70.0mg |
| (3) コーンスターチ         | 50.0mg |
| (4) 可溶化デンプン         | 7.0mg  |
| 25 (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0mg  |

実施例4で得られた化合物10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgを可溶化デンプンの水溶液0.07ml (可溶化デンプンとして7.0mg)で顆粒化後、乾燥し、乳糖70.0mgおよびコーンスターチ50.0mgを混合する。混合物を圧縮し錠剤を得る。



参考製剤例 1 (一錠当たりの用量)

- |                  |         |
|------------------|---------|
| (1) 酢酸リユープロレリン   | 10.0 mg |
| (2) 乳糖           | 70.0 mg |
| (3) コーンスターチ      | 50.0 mg |
| 5 (4) 可溶化デンプン    | 7.0 mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg  |

酢酸リユープロレリン 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶化デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶化デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg を混合する。混合物を圧縮し錠剤を得る。

製剤例 4

製造例 1 ないし 3 で得られた製剤と参考製剤例 1 で得られた製剤とを組み合わせる。

15 試験例 1 選択的癌細胞増殖抑制作用

HER2 発現ヒト乳癌細胞 SK-BR-3 または BT-474 の細胞懸濁液 100  $\mu$ l (2,000 細胞) もしくはヒト正常繊維芽細胞 MRC-5 の細胞懸濁液 100  $\mu$ l (4,000 細胞) を 96 穴マイクロプレートに分注、5%炭酸ガスインキュベーター中 37°C で培養した。翌日、2 倍段階希釈した試験化合物溶液 100  $\mu$ l を添加し、培養を 3 または 5 日間行った。5%グルタルアルデヒド溶液にて細胞を固定、洗浄後、さらに 10%トリクロロ酢酸溶液で固定後に、色素 SRB 0.4%(W/V) 溶液 (1%酢酸に溶解) を加え細胞タンパク質を染色した。色素溶液を除き、1%酢酸溶液にて洗浄した後、100  $\mu$ l の抽出液 (10mM トリス緩衝液) を加えて色素を抽出し、吸収波長 550nm の吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を算定した。化合物溶液を加えていない対照群の細胞数に対する各処理群の細胞数を百分率として求め、対照群の 50%の細胞数を与える化合物濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。

結果を〔表 7 3〕に示す。本発明の化合物は HER2 を発現しているヒト乳癌細胞株 SK-BR-3 および BT-474 に対し増殖抑制作用を示した。一方、正常細胞に対しては全く阻害作用は認められなかった。

本発明の化合物は、腫瘍細胞、特に HER2 を発現している癌細胞の増殖を選択的に強く阻害する物質であることがわかった。

〔表 7 3〕 細胞増殖抑制試験

化合物	細胞増殖阻害 (IC <sub>50</sub> ; $\mu$ M)		
	SK-BR-3	BT-474	MRC-5
実施例 1 の化合物	0.12	0.28	>25
実施例 97 の化合物	0.94	0.49	>25
実施例 113 の化合物	0.22	0.25	25
実施例 157 の化合物	0.23	0.19	>25
実施例 202 の化合物	0.55	1.1	21
実施例 219 の化合物	0.14	0.83	>25

## 5 試験例 2 抗腫瘍試験

- 1x10<sup>7</sup>個のヒト癌細胞 BT-474 をマトリゲル溶液に懸濁して BALB/c 系雌ヌードマウス（5週齢）の皮下に移植した。移植時ならびに移植後 7 日目に、腫瘍の生着率を高める目的でエストロゲン製剤を後足に筋肉内投与した。移植後 14 日目に腫瘍の生着が確認されたマウスを選別し、一群当たり 5 匹として群分けした。本発明の化合物の Gelucire 溶液（0.3 または 1 mg/mL）を 10mL/kg の用量で、一日二回、14 日間経口投与を行った。投与開始日および投与終了日に腫瘍径を測定し、式：腫瘍体積＝長径×短径×短径×（1/2）により腫瘍体積を算出した。Gelucire 単体投与の対照群での投与終了日の腫瘍体積から投与開始日の腫瘍体積を減じた値と、薬物投与群での投与終了日の腫瘍体積から投与開始日の腫瘍体積を減じた値との比率を T/C（%）として求めた。

結果を〔表 7 4〕に示す。本発明の化合物は HER2 発現ヒト癌細胞株 BT-474 のヌードマウス移植モデルにおいて用量依存的かつ有意に腫瘍増殖を抑制した。また試験期間中、本発明の化合物の投与によるマウスの体重減少は認められなかった。

## 20 〔表 7 4〕 ヒト癌細胞ヌードマウス移植モデルにおける抗腫瘍作用

化合物	T/C（%）	
	3mg/kg	10mg/kg
実施例 1 の化合物	58 <sup>*</sup>	31 <sup>**</sup>

(\* P<0.05, \*\* P<0.01, Dunnet 検定)

試験例 3：ヒト乳癌細胞の受容体チロシンのリン酸化の抑制

- ヒト乳癌細胞 B T - 4 7 4 の細胞懸濁液  $500\mu\text{l}$  (30,000細胞) を 24 穴プレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中  $37^{\circ}\text{C}$  で培養する。翌日、4 倍段階希釈した被検化合物溶液  $500\mu\text{l}$  を添加し、2 時間後、抽出液を加えて
- 5 反応を停止させるとともにタンパク質を抽出する。このタンパク質をタンパク質電気泳動法により分画した後、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランスファーする。このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して画像解析装置により定量する。無処理群の細胞の H E R 2 チロシンのリン酸化量を 100% として、各濃度の試験化合物溶液を加
- 10 えた群の細胞の H E R 2 チロシンのリン酸化量の割合を求め、試験化合物が H E R 2 チロシンのリン酸化量を対照の 50% に抑制するのに必要な化合物濃度 ( $\text{IC}_{50}$  値) を算出する。

## 産業上の利用の可能性

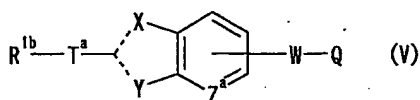
- 15 本発明の化合物 (V) もしくはその塩またはそれらのプロドラッグは、チロシンキナーゼを阻害する作用を有し、かつ毒性が低いため、哺乳動物におけるチロシンキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、本発明の化合物 (V) もしくはその塩またはそれらのプロ
- 20 ドラッグは、チロシンキナーゼを特異的に阻害する作用を有するため、H E R 2 を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、または、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても非常に有用である。

- 同様に、本発明製剤である一般式 (I) 等で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する H E R 2 蛋白抑制剤は、H E R 2 を発現している
- 25 癌の増殖を抑制する治療剤として、または、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても非常に有用である。

本出願は、日本で出願された特願 2001-359753 を基礎としており、その内容は本明細書中に総て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(V)



〔式中、

5  $R^{1b}$ は置換された $C_{6-10}$ アリール基、置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基または

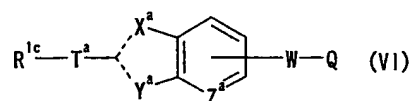
置換されていてもよい複素環基を示し、

 $T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-$ 10  $SCH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を、 $X$ および $Y$ は同一または異なって、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、

破線は単結合または二重結合を、

 $Z^a$ は窒素原子または $CH$ を、15  $W$ は単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、 $Q$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩。

## 2. 一般式(VI)



20 〔式中、

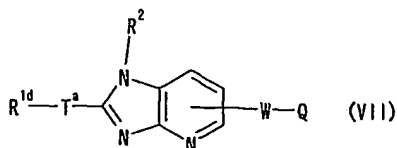
 $R^{1c}$ は置換された $C_{6-10}$ アリール基、置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基または

置換されていてもよい複素環基を示し、

25 前記置換された $C_{6-10}$ アリール基および置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル基の置換基は、ハロゲン原子、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHSO_2R$ 、 $SO_2R$ 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONHR$ 、 $C$

ONH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基および置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基から任意に選ばれる1から5個の基であり、

- 5 RはC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基を、  
T<sup>a</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を、  
X<sup>a</sup>は置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、  
Y<sup>a</sup>は窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、
- 10 (ただし、X<sup>a</sup>およびY<sup>a</sup>が同一または異なって酸素原子または硫黄原子の場合を除く。)、  
破線は単結合または二重結合を、  
Z<sup>a</sup>は窒素原子またはCHを、  
Wは単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、
- 15 Qは置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩。
3. XまたはX<sup>a</sup>が置換されていてもよい窒素原子である請求項1ないし4記載の化合物。
4. YまたはY<sup>a</sup>が窒素原子である請求項1ないし5記載の化合物。
- 20 5. ZまたはZ<sup>a</sup>が窒素原子である請求項1ないし6記載の化合物。
6. R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>またはR<sup>1c</sup>が置換されたC<sub>6-10</sub>アリール基である請求項1ないし7記載の化合物。
7. 一般式(VII)



- 25 [式中、  
R<sup>1d</sup>は  
置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、

置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または  
置換されていてもよい複素環基を示し、

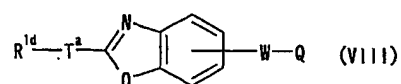
$T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

- 5  $R^2$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を、

$W$ は単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、

$Q$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩。

10 8. 一般式(VIII)



〔式中、

$R^{1d}$ は

置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基、

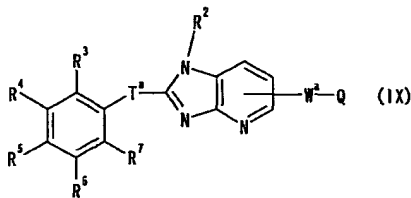
- 15 置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または  
置換されていてもよい複素環基を示し、

$T^a$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

$W$ は単結合、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を、

- 20  $Q$ は置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩。

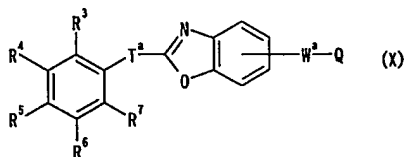
9. 一般式(IX)



〔式中、

- $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、OH、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCOR}$ 、 $\text{NHCONHR}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOR}$ 、 $\text{CONHR}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}$ 、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基もしくは置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または隣接する基としよになって置換されていてもよい $\text{C}_{1-4}$ アルキレンジオキシ基を、
- $R$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基または $\text{C}_{6-10}$ アリール基を、 $\text{T}^a$ は単結合、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、
- 10  $R^2$ は水素原子、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基を、 $\text{W}^a$ は単結合または酸素原子を、 $\text{Q}$ は置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩。

15 10. 一般式(X)



〔式中、

- $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、OH、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCOR}$ 、 $\text{NHCONHR}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOR}$ 、 $\text{CONHR}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}$ 、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基もしくは置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または隣接する基としよになって置換されていてもよい $\text{C}_{1-4}$ アルキレンジオキシ基を、
- $R$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基または $\text{C}_{6-10}$ アリール基を、
- 20  $\text{T}^a$ は単結合、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、 $\text{W}^a$ は単結合または酸素原子を、

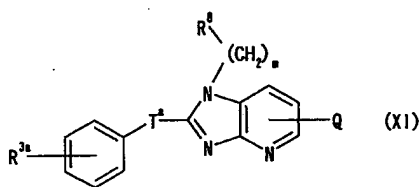
Qはハロゲン原子、置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す。ただし、Qがハロゲン原子である場合、R<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>は水素原子ではない。)で表される化合物またはその塩。

11. W<sup>a</sup>が単結合である請求項9または10記載の化合物またはその塩。

5 12. T<sup>a</sup>およびW<sup>a</sup>が単結合である請求項9または10記載の化合物またはその塩。

13. R<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>が水素原子以外の基である請求項9または10記載の化合物またはその塩。

14. 一般式(XI)



〔式中、

R<sup>3a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、OH、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCOR、NHCONHR、NHCO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>R、COOH、COOR、CONHR、CONH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を、

15

RはC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基を、

T<sup>a</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を、

20 mは1から3の整数を、

R<sup>8</sup>は置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基または置換されていてもよい複素環基を、

Qは置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す)で表される化合物またはその塩。

25 15. Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>またはQが置換されたC<sub>6-10</sub>アリール基であり、当該置換されたC<sub>6-10</sub>アリール基の置換基が、ハロゲン原子、置換されていてもよ

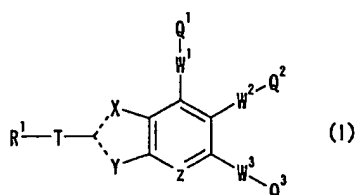


いC 1－6アルキル基およびシアノ基から任意に選ばれる1から5個の基である、請求項1ないし14記載の化合物またはその塩。

16. 請求項1ないし15記載の化合物のプロドラッグ。

17. 請求項1ないし16記載化合物を含有する医薬組成物。

5 18. 一般式(I)



〔式中、

R¹は

置換されていてもよい炭化水素基または

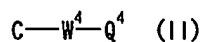
10 置換されていてもよい複素環基を示し、

Tは単結合または置換されていてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

XおよびYは同一または異なって、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を、

15 破線は単結合または二重結合を、

Zは窒素原子または一般式(II)



で表される基を、

W¹、W²、W³およびW⁴は同一または異なって、単結合、置換されていてもよい

20 窒素原子、酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、

Q¹、Q²、Q³およびQ⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基（ただし、Q¹、Q²、Q³およびQ⁴の少なくとも一つは水素

25 原子ではない）をそれぞれ示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有するHER2蛋白抑制剤。

- 19. HER2 蛋白抑制剤である請求項 17 記載の医薬組成物。
- 20. 癌の予防・治療剤である請求項 17 記載の医薬組成物。
- 21. 癌が乳癌、前立腺癌、肺癌または膵癌である請求項 20 記載の医薬組成物。
- 22. 哺乳動物に対して、請求項 1 ないし 16 記載の化合物を有効量投与すること
- 5   とを特徴とする HER2 蛋白を抑制する方法。
- 23. 哺乳動物に対して、請求項 1 ないし 16 記載の化合物を有効量投与すること
- を特徴とする癌の予防・治療方法。
- 24. HER2 蛋白抑制剤を製造するための請求項 1 ないし 16 記載の化合物の
- 使用。
- 10   25. 癌の予防・治療剤を製造するための請求項 1 ないし 16 記載の化合物の使
- 用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12264

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D263/56, 471/04, 413/04, A61K31/437, 31/423, 38/05,  
31/5377, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D263/56, 471/04, 413/04, A61K31/437, 31/423, 38/05,  
31/5377, A61P35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SODERLIND, Krista-June et al., Bis-benzimidazole anticancer agents: targeting human tumour helicases, Anti-Cancer Drug Design, 1999, Vol.14, No.1, pages 19 to 36, particularly, Summary, tables I, II and III	1-21, 24, 25
X	WO 98/03505 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 29 January, 1998 (29.01.98), Particularly, working examples 79, 115; Claims & EP 912562 A1 & JP 11-60571 A & US 6211215 B1	1-4, 6, 8, 10-13, 16-21, 24-25 5, 7, 9, 14, 15
A		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
14 January, 2003 (14.01.03)

Date of mailing of the international search report  
28 January, 2003 (28.01.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12264

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DOW, R.L. et al., Benzyloxazolidine-2,4-diones as Potent Hypoglycemic Agents, J. Med. Chem, 1991, Vol.34, No.5, pages 1538 to 1544; particularly, page 1544, left column, line 13, 19 to 20	8,10,15,16
X	WO 96/11917 A1 (EURO-CELTIQUE S.A.), 25 April, 1996 (25.04.96), Particularly, examples 43, 44 & EP 785927 A1 & US 5665737 A & JP 10-510513 A	10-13,16,17
X	GB 1388102 A (CIBA-GEIGY A.G.), 19 March, 1975 (19.03.75), Full text & JP 49-12176 A	1,3,4,6,8, 15,16
X	GB 2008108 A (CIBA-GEIGY A.G.), 31 May, 1979 (31.05.79), Full text & US 4208513 A & JP 54-108826 A	1-4,6,8, 10-13,16
P,X	WO 02/36580 A2 (BONHAM, Lynn), 10 May, 2002 (10.05.02), Particularly, Claims & US 2002/107269 A1	1-4,6,8, 10-13,15-21, 24,25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12264

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22 and 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 22 and 23 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12264

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

The compounds represented by the general formulae (V), (VI), and (I) given in claims 1, 2, and 18 involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, a search was made with respect to only the part which is supported by and disclosed in the description, i.e., compounds having 1H-imidazo[4,5-b]pyridine or benzoxazole in the skeleton.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D263/56, 471/04, 413/04, A61K31/437, 31/423, 38/05, 31/5377, A61P35/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D263/56, 471/04, 413/04, A61K31/437, 31/423, 38/05, 31/5377, A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SODERLIND, Krista-June et al., Bis-benzimidazole anticancer agents: targeting human tumour helicases, <i>Anti-Cancer Drug Design</i> , 1999, Vol. 14, No. 1, pages 19-36、 特に、Summary、Table I、II 及び III	1-21, 24, 25
X	WO 98/03505 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998.01.29 特に、Working Example 79 及び 115、	1-4, 6, 8, 10-13, 16-21, 24-25
A	CLAIMS	5, 7, 9, 14, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.01.03

国際調査報告の発送日

28.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司



4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& EP 912562 A1 & JP 11-60571 A & US 6211215 B1	
X	DOW, R.L. et al., Benzyloxazolidine-2,4-diones as Potent Hypoglycemic Agents, J. Med. Chem, 1991, Vol. 34, No. 5, pages 1538-1544, 特に、第1544頁左欄第13行及び第19～20行	8, 10, 15, 16
X	WO 96/11917 A1 (EURO-CELTIQUE S. A. ) 1996.04.25, 特に、EXAMPLE 43及び44 & EP 785927 A1 & US 5665737 A & JP 10-510513 A	10-13, 16, 17
X	GB 1388102 A (CIBA-GEIGY A. G. ) 1975.03.19、全文 & JP 49-12176 A	1, 3, 4, 6, 8, 15, 16
X	GB 2008108 A (CIBA-GEIGY A. G. ) 1979.05.31、全文 & US 4208513 A & JP 54-108826 A	1-4, 6, 8, 10-13, 16
P, X	WO 02/36580 A2 (BONHAM, Lynn) 2002.05.10, 特に、CLAIMS & US 2002/107269 A1	1-4, 6, 8, 10-13, 15-21, 24, 25



第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 22～23 は、人の身体の治療による処置方法に該当するところ、PCT 17 条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1、2及び18の一般式(V)、(VI)及び(I)で表される化合物は、非常に多くの化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、即ち、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン又はベンゾオキサゾールを骨格に有する化合物について行った。